

# COVID-19 Makalelerinin Özetleri



AKADEMİYE BAŞLANGIÇ  
VE GELİŞME İÇİN SAĞLAM BİR ADIM:  
**ERKEN KARİYER  
GÖREV GRUBU**



**Nisan, 2020**

## SUNUŞ

Türk Toraks Derneği Erken Kariyer Görev Grubu olarak COVID-19 Pandemisinin başından itibaren değerli üyelerimize dünya tıp literatüründen konuyla ilgili makaleleri derleyerek özet çeviriler yapmaya başladık. Günlük pratikte salgının işgücünü sağlayan meslektaşlarımıza, hakkında çok az bilgimiz olan bu yeni virüs ve yaptığı çok bulaşıcı, bir oranda da yaşamı tehdit eden hastalığı çok yönüyle tanıtmaya çalıştık.

Baktık ki ortaya çok sayıda makale, onların meslektaşlarımıza sunduğu deneyimlerden bir demet çıkmış. Derneğin email grubunda paylaşırken günlük akış trafiğinde gözden kaçabilir diyerek hepsini grupladık ve yine işbölümüyle bir kitap haline gelecek şekilde hazırladık. Baştan beri bizi yüreklendiren, güvenen, bu görevi üstlenmemizde ön ayak olan Göksel Altınışık Ergur bizim adımıza kitap halinde tasarımını yapabileceğini söylediğinde çok heyecanlandık. Hayal ettiğimizce bir eser çıktı ortaya ve biz bu zorlu zamanların türlü duygusuna üretmenin doyumunu katabildik.

Erken Kariyer Görev Grubumuzun başkanı Dilek Karadoğan, her bir makalenin son haline erişmesinde ve grubumuzun tarzını oluşturmada bizlere destek verdi. Fatma Tokgöz Akyıl, makaleleri derleyip grupladı. Her bir makalenin özeti, görev grubumuzun değerli bir üyesinin elinden çıktı. Özetleyen kişinin adına makalelerde yer verdik. Ayrıca da her makalenin orjinalinin künyesini, özetten ilgi duyup aslına ulaşmak isteyen okuyucularımız için en sona yazdık.

Elimize geçen literatürlerin birçoğunun uygun hakemlik sürecinden geçmeden, tabiri caizse fırından çıktığı gibi servis edildiğinin bilinci ve sorgulayıcılığıyla ele alınmasını istedik. Birbirimizle adeta yarışarak işbölümü yaptığımız, makaleyi çevirmek için atak davrananın görevi üstlendiği, öte yanda yoğun olanı/yorulanı dinlendirip uygun koşulları sağlanana dek yerini doldurmaya çalıştığımız eşit, adil ve en önemlisi kardeşçe bir ekip çalışması yaptık. Bu süreçte yalnızca COVID-19' değil dostluğu, dayanışmayı ve geleceğimize güvenmeyi de iyice sindirdik.

Şimdi bu emeği sizlere sunmaktan mutluluk duyduğumuzu ifade ederek salgınla mücadelemizde katkı sunmasını diliyoruz. Bir dileğimiz de salgının hasarsız atlatıldığı günlerde kendi yayınlarımızı sizlerle paylaşmak.

Anlatmak için yaşamaya devam...

## Türk Toraks Derneği Erken Kariyer Görev Grubu

## İÇİNDEKİLER

COVID-19 tanısıyla hastanede yatan erişkin hastalarda klinik seyir ve mortalite ile ilişkili risk faktörleri: Wuhan, Çin'den retrospektif kohort çalışması	7
Evrensel BCG aşılama politikası ve azalmış COVID-19 mortalitesi ve morbiditesi ilişkisi: Epidmiyolojik bir çalışma	8
SARS-CoV-2'nin presemptomatik dönemdeki bulaştırıcılığı	9
Koronavirüs hastalığı (COVID-19) salgınının epidemiyolojisi ve patogenezi	10
COVID-19 Enfeksiyonunda akciğerde izlenen histopatolojik değişiklikler	12
Koronavirüs ciddiyetini değerlendirmek için referans olarak influenza pnömonisi	13
Hafif ve ağır COVID-19 olgularında viral dinamikler	14
İtalya'da COVID-19 nedeni ile ölen hastaların klinik özellikleri	15
COVID-19 yatkınlığı ile ABO kan grupları arasındaki ilişki	16
Sağlam ve immünsüprese durumlarda COVID -19 hastalığı: Klinik- terapötik evreleme önerisi	17
SARS-CoV-2 ve COVID-19: Salgın ve zorluklar	19
Yüksek sıcaklıklar ile COVID-19 vakalarının azalması ilişkisi üzerine ilk deliller: 29 Şubat 2020'ye kadarki küresel vakaların analizi	20
Wuhan/Çin'de 2019 yeni koronavirüs ve influenza virüsü ile birlikte enfekte olmuş pnömoni hastalarının klinik özellikleri	21
Mikroiğne band aracılı rekombinant koronavirüs aşılı:İmmünojenite ve hızlı translayonel gelişim	23
İtalya Lombardy Bölgesi YBÜ'lerine başvuran SARS-CoV-2 ile enfekte olan 1591 hastanın temel özellikleri ve sonuçları	24
COVID-19 ile ilişkili olarak erişkin astımlıları tedavi eden sağlık çalışanları için öneriler	27
COVID-19 epidemisi sürecinde ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı hastaların yönetimi üzerine uzman görüşleri	28
COVID-19 ile enfekte bir hastasının operasyona ihtiyacı olduğunda ne yapmalıyız: Cerrahi öncesi, cerrahi sırası ve cerrahi sonrası rehberi	29
Yeni koronavirüs hastalığı salgını sırasında akciğer cerrahisi için ön öneriler	30
Yeni Koronavirüs 2019 hastalığı olan çocuklarda laboratuvar anormallikleri (Editöre Mektup)	32
COVID-19 enfeksiyonu tanılı pediatrik hastalarında klinik ve BT özellikleri: Erişkinlerden farklı noktaları	34
Koronavirüs hastalığı (COVID-19) ve yenidoğan: Yenidoğan uzmanları neleri bilmelidir?	35
Çocuklar COVID-19'a daha az mı duyarlıdır?	36
Çocuklarda COVID-19: Pediatrik olguların başvuru özellikleri	37
Pediyatri: Koronavirüs Hastalığı 19'un (COVID-19) enfekte annelerden yenidoğanlara vertikal geçişi: Bir derleme	38
2019 Yeni Koronavirüs (COVID-19) pnömonisinin iyileşme sürecindeki Toraks BT geçişimleri	40
2019 Coronavirus hastalığının 11 yüzü	41
Şüpheli veya Doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu hastalarında bronkoskopi kullanımı ve solunumsal örnek toplanmasına ilişkin Amerikan Bronkoloji ve Girişimsel Pulmonoloji Derneği (AABIP) açıklaması	42
Çin'deki COVID-19 olgularında Toraks BT ile RT-PCR testinin korelasyonu: 1014 olgunun raporu.	43
Ağır COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan erişkin hastalarda Lopinavir-Ritonavir'in klinik çalışması .	45
COVID 19 ve ozon tedavisi (Ver 1.4)	46
Covid-19 hastalarında Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistem İnhibitörleri	47
Koronavirüs 2019 (COVID-19) hastalığını tedavi eden ilaçları keşfederken	49
Covid-19: Hidroksiklorokin'in enfeksiyonu ve progresyonu önlemedeki etkisini incelemek için bir öneri	50
Klorokin bir çinko iyonoforudur	51
Büyük Buluş: Klorokin fosfat, klinik çalışmalarda COVID-19 ilişkili pnömoni tedavisinde belirgin bir etki göstermiştir	52
COVID-19 tedavisinde Klorokin güvenilirliği ve etkinliği üzerine sistematik bir derleme	53
Teikoplanin 2019-nCoV'nin hücre girişini kuvvetle engellemektedir	54
Tıpta Ozon: Genel bakış ve gelecekteki yönelimler	55
COVID-19'da Hidroksiklorokin-Azitromisin tedavisine bağlı ventriküler aritmi riski	56
COVID-19'un tedavisi olarak hidroksiklorokin ve azitromisin: Açık etiketli non-randomize klinik çalışmanın sonuçları	58
Koronavirüs hastalığından korunmak için hastane sağlık çalışanlarının solunum yollarını koruma yöntemlerine ilişkin politikalar	60
Koronavirüs 2019 hastalığı gelişen sağlık çalışanlarının risk faktörleri: Çin'in Wuhan şehrinde bir retrospektif kohort çalışma	62
COVID-19 Salgını Kapsamında Sağlık Çalışanlarında Uykusuzluk ve İlişkili Sosyal Psikolojik Faktörlerin Araştırılması	63
Fiberoptik bronkoskopi eşliğinde entübe edilen COVID-19 saptanan pnömoni hastalarına preoksijenizasyonda yüksek akım nazal oksijen desteği verilmeli mi? Prospektif randomize kontrollü bir çalışma	65
Sepsisten Hayatta Kalma Kampanyası: Coronavirus Hastalığı 2019 tanılı kritik hastaların yönetimine ilişkin kılavuz ventilatör hasına birden fazla hastaya ilişkin ortak açıklama	70

## İNDEKS-I

Anahtar Kelimeler	Sayfa No
ACE, ACE 2, ACE I	10,15, 17, 23, 36, 47, 50, 52
ALT, AST, karaciğer enzimleri	21, 34, 35
Arbidol	19, 49
ARDS	12, 13, 15, 21,37, 38, 47, 49, 66, 70
Akciğer kanseri	28, 30, 42
Asemptomatik/ presemptomatik bulaş	9, 14, 19, 41
Astım	27
Aşı (koronaavirüs)	23
Azitromisin	56, 58
BCG aşısı	8
Bronkoskopi	30, 42, 65
Cerrahi işlemler	29, 30
CRP	18, 21, 32, 34, 35
Çinko	51
D-dimer	7, 10, 18
Diffüz alveoler hasar	12
Diyabet	7, 13, 15, 19, 24, 41
Diyare, gastrointestinal semptomlar	10, 21, 33, 35
ECMO	24, 66
Entübasyon	65
Fekal bulaş	10, 19, 35, 37, 41
Ferritin	7, 18
Hava sıcaklığı	20
Hidroksiklorokin	50, 52, 53, 56, 58
Hipertansiyon	7, 13, 15,19, 24, 41, 47
Histopatolojik değişiklikler	12
IFN-alfa	49, 69
IgG, IgM	17, 23, 41
IL-6	7, 18, 33
İnhaler kortikosteroid	27
İnterstisyel kalınlaşma, hyalen membranlar	12
İnsomnia	62
İtalya	8, 15, 24, 46, 53
IVIG	18, 19, 69
Kan grubu	16
Katepsin L	54
Kemoterapi	28
Kişisel koruyucu ekipman (KKE)	29, 42, 60, 66
Klinik evreleme	17
Klorokin	49, 50, 51, 52, 53
KOAH	13, 41
Kortikosteroid	15, 18, 27, 66
Lenfosit, lenfopeni	7, 21, 32, 34
Lopinavir-ritonavir	17, 45, 49
Lökosit	7, 10, 32, 34
Maske, respiratör (N95, FFP2, FFP3)	29, 35, 60, 66
Mekanik ventilasyon	13, 24, 38, 68, 70
MERS-CoV	10, 23, 32, 35, 49
Mikroiğne bant (MNA)	23
Ozon tedavisi	46, 55
PEEP	24, 66, 70
Pediyatri	32, 34, 35, 36,
Prokalsitonin	7, 18, 33, 34
QT süresi	56
Remdesevir	17, 19, 35, 49, 50
Sağlık çalışanları	62
SARS, SARS-Cov	7, 10, 16, 23, 32, 35, 36

## İNDEKS

Anahtar Kelimeler	Sayfa No
Sepsis	36, 66
Sitokin fırtınası	50
SOFA skoru	7
Sosyal mesafe	9
Spike (S) protein	23, 54
Teikoplanin	54
Tisdale skoru	56
Toraks BT bulguları	19, 34, 40, 43
Toraks BT skorlama	40
Toraks BT takip bulguları	21, 40, 43
Torsades de pointes	56
Tosilizumab	18, 66
Troponin	7, 18
Tüberküloz	8
Vertikal geçiş	ww37, 38

# SARS-CoV-2

## Genel Bilgiler ve

## Epidemiyolojik Veriler

**COVID-19 tanısıyla hastanede yatan erişkin hastalarda klinik seyir ve mortalite ile ilişkili risk faktörleri: Wuhan, Çin'den retrospektif kohort çalışması**

**Özetleyen:** Uzm. Dr. Canan Gündüz Gürkan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu üyesi)  
Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** Aralık 2020'de, Çin'in Wuhan şehrinin merkezi olduğu pnömoni salgınında, yeni tanımlanan SARS-CoV-2 etkenine bağlı gelişen pnömoni, Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. Wuhan'da yatan hastalardaki SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik bulgularının asemptomatik hastalık ve hafif üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hafif tablolardan başlayıp solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen ağır viral pnömonilere varan geniş spektrumda olduğu gözlenmiştir. Mevcut literatürdeki olgu serilerinin COVID-19'un klinik bulguları ve ağır hastalığın belirleyicileri konusunda yetersiz olduğu düşünülerek mevcut çalışma planlanmıştır. Mevcut retrospektif çalışmada, Wuhan'da salgın için belirlenmiş iki hastane olan Jinyintan Hastanesi'nde ve Wuhan Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde (PCR testi pozitif) COVID-19 tanısıyla yatıp 29.12.2019-31.01.2020 tarihleri arasında taburcu olan ya da hayatını kaybeden 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların epidemiyolojik, demografik, klinik, laboratuvar, tedavi ve tedavi sonuç verileri incelenmiştir. Hastane içi mortalite ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen, yaş ortalaması 56 (46-67) olan 191 hastanın 137'sinin taburcu olduğu ve 54'ünün hastanede hayatını kaybettiği izlenmiştir. Klinik bulguların düzelmeye eğiliminde olduğu, en az 3 gündür ateş yüksekliği olmayan, Toraks BT bulgularında gerileme olup en az 24 saat arayla alınan 2 PCR örneği negatif olan hastalar taburcu edilmiştir. Tüm hastaların %62'si, yaşamını kaybeden grubun ise %70'i erkek olmakta beraber, cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı gözlemlenmiştir. Hastaların %48'inin (n=91) komorbiditesinin olduğu ve en sık izlenen komorbid hastalıkların hipertansiyon (%30, n=58), diyabet (%19, n=36) ve koroner arter hastalığı (%8, n=15) olduğu izlenmiştir. Tek değişkenli analizde hastanedeki ölümlerin katsayısı, diyabeti ve koroner arter hastalığı olan hastalarda yüksek bulunmuştur. Yaş, lenfopeni, lökositoz, yüksek ALT, LDH, yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin I, kreatin kinaz, d-dimer, serum ferritin, IL-6, protrombin zamanı, kreatinin ve prokalsitonin de ölümler ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda ise, yatış sırasında ileri yaş olması [odds oranı (95%)=1.10 (1.03-1.17); p=0.0043], yüksek SOFA skoru [odds oranı (95%)=5.65 (2.61-12.23); p<0.0001] ve d-dimer > 1 µg/mL olması [odds oranı (95%)=18.42 (2.64-128.55); p=0.0033] hastanede yatış süresince gerçekleşen ölümler ile ilişkili saptanmıştır. Virüs bulaştırıcılığı medyan süresi taburcu olan grupta 20 gün (IQR 17-24) olarak saptanırken, ölen olgularda ölüme kadar SARS-CoV-2 saptanmaya devam edilmiştir. Saptanan en uzun bulaştırıcılık süresi 37 gün olarak bildirilmiştir. Potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanan ileri yaş, yüksek SOFA skoru ve d-dimer'in 1 µg/mL üzerinde olması, kötü prognoza sahip olacak hastaları erken dönemde tanımlamada değerlendirilebilecek parametrelerdir. Uzun bulaştırıcılık süresi, enfekte hastaların izolasyonu ve optimal antiviral tedavi rejimleri için stratejilerin oluşturulmasında önemli bir etken olacaktır.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229):1054-62. <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/pdfs/S014067362305663.pdf>

## Evrensel BCG aşılama politikası ve azalmış COVID-19 mortalitesi ve morbiditesi ilişkisi: Epidemiyolojik bir çalışma

**Özetleyen:** Uzm. Dr. Aycan Yüksel (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** COVID-19 morbidite ve mortalite oranlarının ülkeden ülkeye farklılık göstermesi ulusal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşılama politikaları ile kısmen açıklanabilir. Çalışmanın amacı; BCG aşı politikası ile COVID-19 ile ilişkili morbidite ve mortalite arasında olası bir ilişkiyi tanımlamaktır. Ülkelerin BCG aşılama politikalarına BCG Dünya Atlası'ndan (<http://www.bcgatlas.org/>), 21 Mart 2020 tarihli COVID-19 ile ilgili verileri ve ölüm oranlarına ise 'https://google.org/crisisresponse/covid19-map' internet sayfasından ulaşılmıştır. Çalışmaya nüfusu 1 milyondan fazla olan ülkeler alınmıştır. Milyon nüfus başına mortalite oranı, yapılan COVID-19 test sayısına daha az bağımlı, güvenilir bir ölçüm yöntemi olduğundan bu çalışmada kullanılmıştır. Düşük gelirli ülkeler (Dünya Bankası 2018 verilerine göre Gayri Safi Milli Hasıla [GSMH]<1026 dolar) COVID-19'a bağlı hiç ölüm bildirmediğinden ve bunun eksik bildirimine (underreporting) bağlı olduğu düşünüldüğünden çalışma dışı bırakılmışlardır. Orta-yüksek ve yüksek gelirli (GSMH>3995 dolar) ülkelerden BCG aşılama politikası olan 55 ülkede COVID-19 ilişkili mortalite oranı ortalama  $0.78 \pm 0.40/1.000.000$  iken, hiç BCG aşılama politikası uygulamamış 5 ülkede (İtalya, Hollanda, Belçika, ABD, Lübnan) ise  $16.39 \pm 7.33/1.000.000$ . BCG aşılama politikasına hangi yılda başladığı verisine ulaşılabilen 28 ülkenin verileri incelendiğinde aşı başlama yılı ile mortalite hızı anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p=.02$ , lineer korelasyon). Örneğin; BCG aşılamanın 1984'te başladığı İranda mortalite oranı ( $19.7/1.000.000$ ) yüksekken, aşılamanın 1947'de başladığı Japonya'da mortalite oranı ( $0.28/1.000.000$ ) 100 kat daha azdır, aşılamanın 1920'de başladığı Brezilya'da ise mortalite oranı ( $0.0573/1.000.000$ ) çok çok daha azdır. BCG aşılama politikasının terkedildiği 17 ülkenin verileri incelendiğinde ise BCG aşısı uygulanma süresi ile mortalite arasında negatif anlamlı ilişki gözlenmiştir ( $p=.02$ , lineer korelasyon). Örneğin; BCG aşılama politikasının 1965'te başlayıp 1981'de sonlandırıldığı toplam 16 yıl aşı yapılan İspanya'da mortalite oranı  $29.5/1.000.000$  iken, BCG aşı politikasının 1946'da başlayıp 1986'da sonlandırıldığı toplam 40 yıl aşı uygulanan Danimarka'da COVID-19 ilişkili ölüm oranı ( $2.3/1.000.000$ ) 10 kat daha azdır. Orta-yüksek ve yüksek gelirli ülkelerden BCG aşılama politikası olan 55 ülkede COVID-19 vaka sayısı ortalama  $59.54 \pm 23.29/1.000.000$  iken, hiç BCG aşılama politikası uygulamamış 5 ülkede ( $264.9 \pm 134.88/1.000.000$ ) 4 kat daha fazladır ( $p=.0064$ ). Bu sonuç yaygın BCG aşısının COVID-19 yayılımını yavaşlattığını önermektedir. BCG aşı politikası başlama yılı ile COVID-19 vaka sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=.27$ ). COVID-19 mortalite oranının çok yüksek olduğu İtalya'da hiç BCG aşılama politikası uygulanmamış olup COVID-19 vakalarının erken görülmeye başladığı Japonya'da sosyal izolasyon katı şekilde uygulanmamasına rağmen mortalite oranı düşük seyretmektedir. BCG aşılama politikasının ancak 1984'te uygulanmaya başlanabildiği dolayısıyla 36 yaşından büyük kimsenin BCG aşı olmadığı İran da COVID-19'dan ağır etkilenmiştir. 1950'li yıllarda BCG aşılama politikasına başlanan Çin'de COVID-19'un yayılma sebebinin, 1966-1976 yılları arasında gerçekleşen Çin Halk Kültürel Devrimi sırasında tüberküloz önleme ve tedavi çalışmalarında yaşanan aksaklıklar olduğu ileri sürülebilir. Sonuç olarak, BCG aşısı COVID-19 ilişkili mortaliteyi azaltmaktadır. Bir ülkede BCG aşılama politikasına ne kadar erken başlanmışsa, COVID-19 ilişkili milyon nüfus başına ölüm oranı daha fazla azalmaktadır. Bununla birlikte, yaşlılıkta BCG aşılamanın yaşlı insanlarda savunmayı artıracığına dair kanıt bulunmamaktadır.

**Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. medRxiv preprint <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>**

## SARS-CoV-2'nin presemptomatik dönemdeki bulaştırıcılığı

**Özetleyen:** Dr. Öğr. Üyesi Dr. Dorina Esendağlı (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Başkent Üniversitesi Hastanesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara

**Özet:** COVID-19'a neden olan virüs SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin presemptomatik dönemdeki bulaştırıcılığı, hastalık kontrolü için zorluklar yaratabilir. Presemptomatik bulaş; SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ancak semptomları henüz göstermeyen bir kişiden (kaynak hasta) ikinci bir hastaya bulaştırması olarak tanımlanmıştır. Singapur'da yapılan 23 Ocak-16 Mart arasında 243 hasta dahil eden bu çalışmada presemptomatik bulaşmanın olduğu yedi epidemiyolojik küme tespit edilmiş ve dört kümede, presemptomatik kaynak hastada semptom başlangıcından 1-3 gün öncesinde bulaştırıcılık olduğu tespit edilmiştir. Şüpheli bir vakanın tanımı, solunumsal semptomların varlığına ve maruz kalma öyküsüne dayanmaktadır. Şüpheli vakalar test edilmiş ve PCR ile doğrulanmış olanlar pozitif vaka olarak tanımlanmıştır. COVID-19 tanısı doğrulanan hastaların, olası enfeksiyon kaynaklarını belirlemek için semptom başlangıcından önceki 2 hafta boyunca klinik semptomları ve aktivite öyküleri hakkında bilgiler toplanmış olup 243 hastanın içinde sadece 10 hastada presemptomatik bulaş olduğu tespit edilmişliği (%6,4), daha önce Hubei'de yapılan benzer bir çalışmada ise bu oranın %12,6 olduğu bildirilmiştir. Tanımlanmış 7 küme şu şekildedir: Küme A: 55 yaşında bir kadın (A1) ve 56 yaşında bir erkek hasta (A2) 19 Ocak'ta Wuhan'dan dönüp ve bir kiliseyi ziyaret ediyorlar. İlk hasta 22 Ocak ikinci hasta ise 24 ocakta semptomları gösteriyor. Kiliseye aynı gün uğrayan sadece 3 kişide (A3-5) 23, 30 Ocak ve 3 şubatta semptomları başlıyor. A5 olan hasta A1 ve A2 hastaların oturduğu aynı yerde oturduğu tespit edilmiştir. Küme B: 54 yaşında bir kadın (B1) COVID tanısı alan bir kişinin katıldığı bir yemeğe katılıyor ve 9 gün sonra bir müzik kursuna gidiyor. B1 hastanın kurstan 3 gün sonra semptomları ortaya çıkıyor ve aynı kursa katılan bir diğer kişide (B2) ise semptomları kurstan 5 gün sonra ortaya çıkıyor. Küme C: 53 yaşında bir kadın (C1) 26 Şubat'ta COVID pozitif bir kişiye temas ediyor ve muhtemelen presemptomatik dönemde 59 yaşındaki eşine (C2) bulaştırıyor. Her ikisinde de 5 Mart'ta semptomları başlıyor. Küme D: 37 yaşında bir erkek (D1) 23 Şubat - 2 Mart arası Filipinler'e yolculuk yapıyor ve orda pnömoniden eksitus olan bir kişiye teması oluyor. Dönüşte 35 yaşındaki eşine (D2) bulaştırıyor ve her ikisinde de 8 Mart'ta semptomları başlıyor. Küme E: 32 yaşında bir erkek (E1) 29 Şubat - 8 Mart arası Japonya'ya yolculuk yapıyor ve dönüşte aynı evde yaşayan 27 yaşındaki arkadaşına (E2) bulaştırıyor ve her ikisi 11 Mart'ta semptomları başlıyor. Küme F: 58 yaşında bir kadın (F1) 27 Şubat'ta bir Covid pozitif hastaya teması oluyor ve 1 martta kiliseye gidiyor. F1 hastanın oturduğu sıranın arkasında oturan 26 yaşında bir kadın (F2) ve 29 yaşında bir erkek (F3) 3 ve 5 martta semptom göstermeye başlıyor. Küme G: 63 yaşında bir erkek (G1) 3-7 Mart'ta Endonezya'ya gidiyor ve 8 Mart'ta görüştüğü 36 yaşında bir kadın (G2) hastaya bulaştırıyor. G1'de 9 Mart'ta, G2'de ise 12 Mart'ta semptomları başlıyor. Tartışma ve sonuç: Presemptomatik dönemdeki bulaştırıcılık konuşma (özellikle yüksek ses) ve şarkı söyleme gibi vokal aktivitelerle oluşan damlacıkların aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca damlacıklar ile kontamine edilmiş objelere dokunulması ve hijyen kurallarına uymamak ile de dolaylı bir bulaş söz konusu olabilir. SARS-CoV-2'nin presemptomatik olarak bulaşma olasılığı, semptomatik kişilerin erken tespiti ve izolasyonuna dayanan COVID-19 önlemlerinin yetersiz olduğu anlamına gelmektedir. Presemptomatik sürenin de net olarak ne kadar olduğu bilinmese de bu çalışmada dört kümede (A, B, F ve G), kaynak hastada semptom geliştirmeden 1-3 gün önce presemptomatik transmisyonun meydana geldiği belirlenmiştir. Çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır: 1. Bilinmeyen bir kaynak ikincil hastalara yol açmış olabilir, 2. Hastalar semptomları hafif olduğunda başlangıç tarihini tam hatırlayamıyor olabilir ve her hasta için semptomların şiddeti farklı bir şekilde algılanması söz konusu olabilir, 3. Hastanın hafızası veya görüşmeyi yapan kişinin bias yapması. Sonuç olarak; koruma yöntemlerini geliştirirken presemptomatik bulaşma olasılığı hesaba katılarak planlama yapılmalıdır. Pandemi kontrol altına almak için sadece semptomları olan kişilerin başkalarıyla olan temaslarını sınırlandırmak yeterli olmayabilir çünkü semptomları olmayan kişiler de enfeksiyon bulaştırabilmektedir. Bu bulgular COVID-19 pandemisinde sosyal mesafenin önemini vurgulamaktadır.

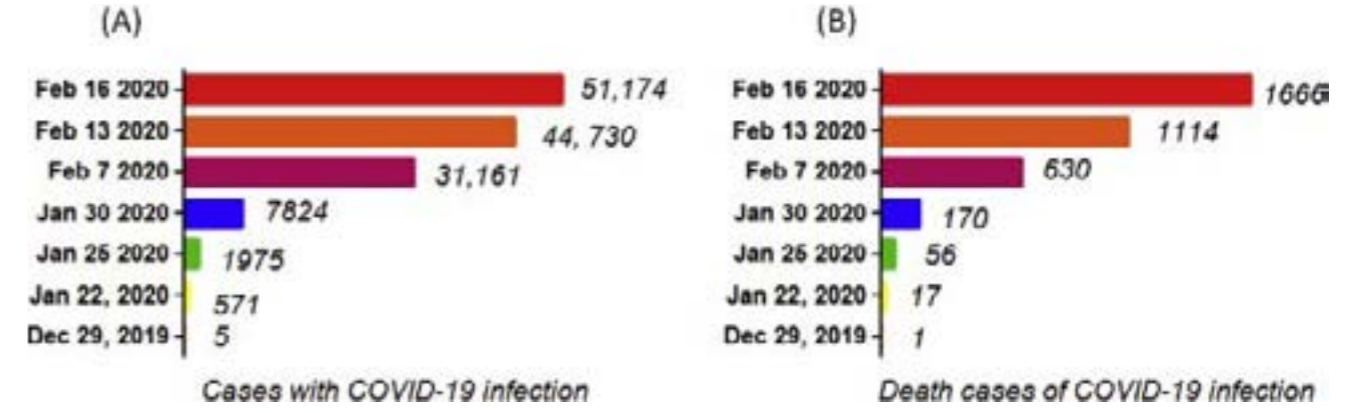
**Wycliffe E. Wei, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2. Singapore, January 23–March 16, 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e1.htm>**

## Koronavirüs hastalığı (COVID-19) salgınının epidemiyolojisi ve patogenezi

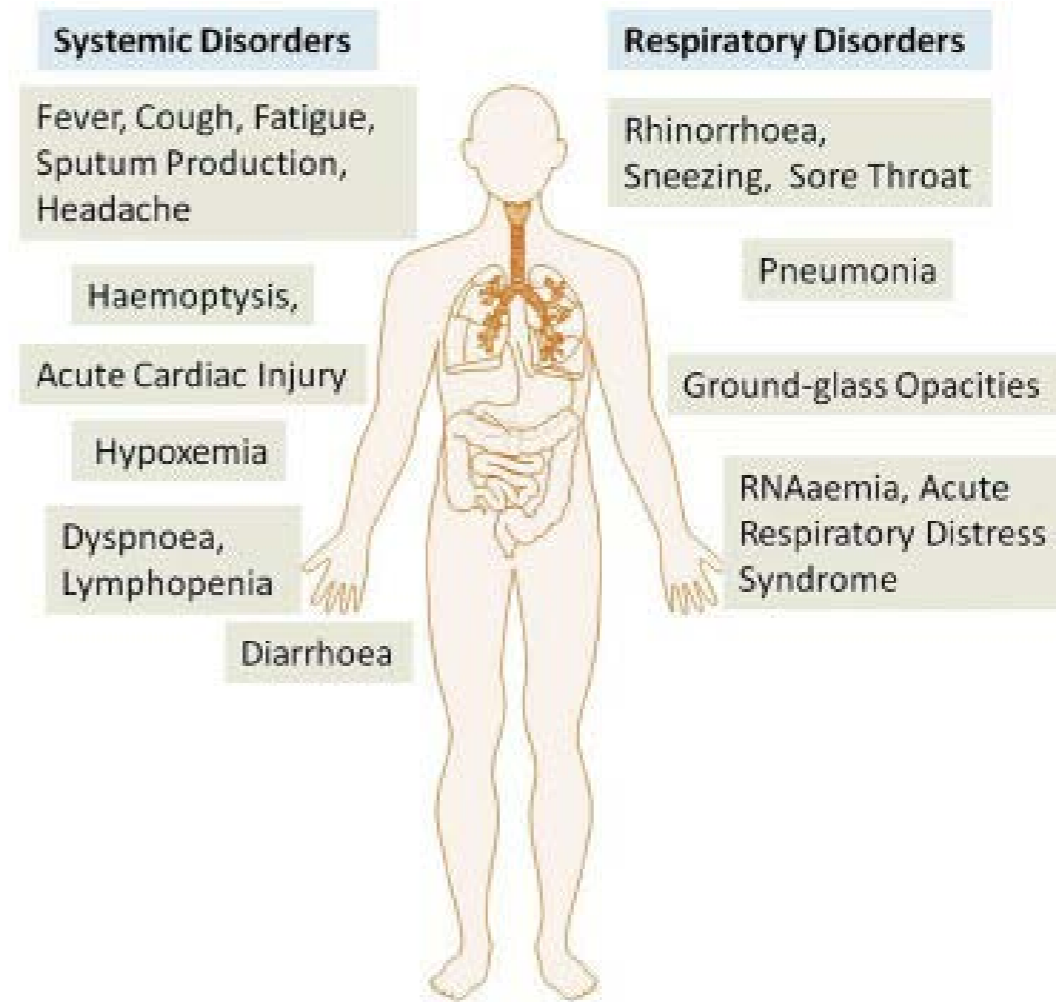
**Özetleyen:** Uz. Dr. Özlem Ataoğlu (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana bilim Dalı, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** Koronavirüs hastalığı (COVID-19), SARS-COV2'den kaynaklanır ve küresel halk sağlığı sorunu olarak potansiyel ölümcül bir hastalığın etkenini temsil eder. Çin'in Wuhan şehrindeki deniz ürünleri ve ıslak hayvan pazarına maruz kalan çok sayıda enfekte insan ve filogenetik analize dayanarak, bu virüsün muhtemelen zoonotik kökeni olduğu ileri sürülmektedir. COVID-19'un zoonotik kökenli olduğu ilgili çalışmalar yapılmıştır. İlk raporlar, COVID-19'un olası bir rezervuarı olabilecek iki yılan türünü tanımlamıştır. Bununla birlikte, bugüne kadar, memeliler ve kuşlar dışında koronavirüs rezervuarlarına dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. COVID-19'un genomik sekans analizi, memelilerin COVID-19 ile insanlar arasındaki en olası bağlantı olduğunu gösteren iki yarasaya kaynaklı şiddetli akut solunum sendromu (SARS) benzeri koronavirüs ile %88 özdeşlik göstermiştir. COVID-19 hastalığının başlangıcında en sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve yorgunluktur, diğer semptomlar ise balgam, baş ağrısı, hemoptizi, ishal, dispne ve lenfopenidir (şekil 1). Önemli noktalar, COVID-19 ile enfekte olan hastaların ishal gibi gastrointestinal semptomlar geliştirmesi, MERS-CoV veya SARS-CoV hastalarının düşük bir yüzdesinin benzer gastrointestinal sıkıntılar yaşamamasıdır. Bu nedenle, özellikle sağlık çalışanları, hastalar vb. yoluyla potansiyel bir alternatif iletim yolunu dışlamak için dışkı ve idrar örneklerinin test edilmesi önemlidir. Bu nedenle, fekal ve idrar örnekleriyle tanı koymak için yöntemlerin geliştirilmesi, bulaşmayı inhibe etmek ve/veya en aza indirmek ve hastalığı kontrol etmede önemlidir. Bu yazının hazırlandığı sırada, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Çin'deki 15,384 ağır vaka ve 1666 ölüm vakaları da dahil olmak üzere 51.174 doğrulanmış vaka bildirmiştir. Küresel olarak, bu yazı itibarıyla teyit edilen vakaların sayısı (16 Şubat 2020) 25 ülkede 51,857'ye ulaşmıştır. COVID-19 enfeksiyonunun kişiden kişiye bulaşması, daha sonra çeşitli tedaviler uygulanan hastaların izolasyonuna yol açmıştır. 22 Ocak 2020'de, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu ilk 17 ölümün ayrıntılarını bildirmiş olup ve 25 Ocak 2020'de ölüm vakalarının 56 ölüme yükseldiği görülmüştür. Bildirilen 2684 COVID-19 vakası arasında ölüm yüzdesi 25 Ocak 2020 itibarıyla yaklaşık %2.84 idi ve ölümlerin ortanca yaşı 75 (48-89) yıl olduğu raporlanmıştır. COVID-19 ile enfekte olan hastalar daha yüksek lökosit sayıları, anormal solunum bulguları ve plazma pro-inflamatuar sitokin seviyelerinde artış göstermiştir. Laboratuvar çalışmaları, %70.0 nötrofil olan  $2.91 \times 10^9$  hücre/L lökosit sayıları ile lökopeni göstermiştir. Ek olarak, normal aralığın (0-10 mg/L) üzerinde olan 16.16 mg/L kan C-reaktif protein değeri kaydedilmiştir. Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve D-dimer de gözlenmiştir. Solunum sistemini hedefleyen COVID-19 enfeksiyonunun ana hastalığı buzlu cam opasiteleri ile karakterize pnömoni ve akut kardiyak yaralanma idi. IL1- $\beta$ , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2, GCSF, Gmcsf, IFN $\gamma$ , IP10, MCP1, Mip1a, Mip1 $\beta$ , PDGFB, TNFa ve VEGFA dahil COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda anlamlı derecede yüksek kan sitokin ve kemokin seviyeleri kaydedilmiştir. Yoğun bakım ünitesine başvuran ciddi vakalardan bazıları, hastalık şiddetini arttırdığı gerekçeli IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, Mip1a ve TNFa dahil olmak üzere yüksek düzeyde pro-inflamatuar sitokin göstermiştir.

Çeşitli raporlar kişiden kişiye aktarımın COVID-19 enfeksiyonunu yaymak için olası bir yol olduğunu ileri sürmüştür bu da hastaların izolasyonuna yol açmıştır. Bu, aileler içinde ve Wuhan'daki ıslak hayvan pazarını ziyaret etmeyen insanlar arasında meydana gelen vakalarla desteklenmektedir. Kişiden kişiye bulaşma öncelikle doğrudan temas yoluyla veya enfekte bir kişiden öksürme veya hapsirme yoluyla yayılan damlacıklar yoluyla gerçekleşir. Üçüncü trimesterde koronavirüs ile enfekte olduğu doğrulanmış kadınlar üzerinde yapılan küçük bir çalışmada, anneden çocuğa bulaşma olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmamıştır. Ancak, bütün hamile annelere sezaryen ile doğum yaptırılmıştır, böylece vajinal doğumla bulaş olup olmayacağı belirsizdir. Konakçı hücreler tarafından eksprese edilen bir reseptörün bağlanması, viral enfeksiyonun ilk adımıdır ve bunu hücre zarı ile füzyonu izler. Akciğer epitel hücrelerinin virüsün birincil hedefi olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla, SARS-CoV'nin insandan insana bulaşmalarının, virüs sivri reseptör bağlanma alanı ile anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü olarak tanımlanan hücre reseptör arasındaki bağlanma ile meydana geldiği bildirilmiştir. Bu veriler, konakçı hücrelere girişin büyük olasılıkla ACE2 reseptörü yoluyla olduğunu ileri sürmektedir. Şu anda, insanların potansiyel tedavisi için COVID-19 enfeksiyonuna karşı spesifik antiviral ilaçlar veya aşı yoktur. Mevcut tek seçenek, nükleosid analogları gibi geniş spektrumlu antiviral ilaçlar ve ayrıca spesifik antiviral kullanılabilir hale gelene kadar virüs enfeksiyonunu azaltabilecek HIV-proteaz inhibitörleri kullanmaktır. Bununla birlikte, COVID-19 enfeksiyonlarını tedavi etmek için yeni kemoterapötik ilaçları tanımlamak için acilen daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Sonuç olarak mevcut salgını kontrol etmek için covid-19'un kişiden kişiye iletimini azaltmak için kapsamlı önlemler gerekmektedir. Çocuklar, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve yaşlılar da dahil olmak üzere duyarlı popülasyonlarda bulaşmayı korumak veya azaltmak için özel dikkat ve çabalar uygulanmalıdır.



Şekil.1 Çin'de COVID -19 enfeksiyonlarının ve ölüm vakalarının kronolojik insidansı. COVID -19 ile enfeksiyonlar Aralık 2019'da ortaya çıktığı görülmektedir. Bu yazının hazırlandığı sırada, 16 Şubat 2020'de Çin'de enfekte olmuş 51.174 kişi mevcut olup 1666'dan fazla kişi ölmüştür.



COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu sistemik ve solunum bozuklukları. COVID-19 enfeksiyonunun kuluçka süresi yaklaşık 5.2 gün olup COVID-19 ve önceki betacoronavirüs arasındaki semptomlarda genel benzerlikler mevcuttu. Bununla birlikte, COVID-19, rinore, hapsirme ve boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu semptomları ile ortaya çıktığı gibi alt hava yolunun hedeflenmesini içeren bazı benzersiz klinik özellikler de göstermiştir. Ek olarak, COVID-19 ile enfekte olan hastalarda diyare gibi bağırsak semptomları gelişmiştir, MERS-CoV veya SARS-CoV hastalarının sadece düşük bir yüzdesi diyare sergilemiştir.

**Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020 Feb 26;102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32113704**

## COVID-19 Enfeksiyonunda Akciğerde İzlenen Histopatolojik Değişiklikler

**Özetleyen:** Öğr. Gör. Dr. Hilal Özakıncı (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

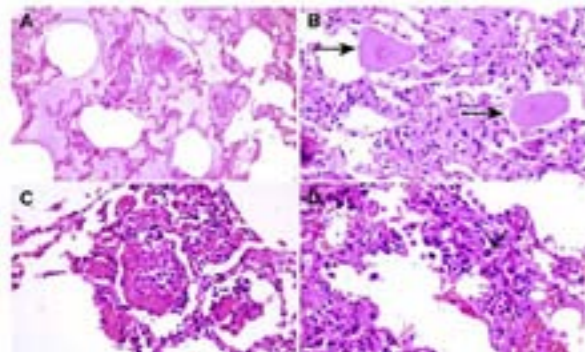
**Özet:** COVID-19 enfeksiyonunda akciğerde meydana gelen histopatolojik değişikliklere dair henüz çok bilgi bulunmamaktadır. Hastalığın erken dönemde yaptığı değişiklikler, akciğer tümörü nedeni ile opere edilen ve cerrahi sonrası tanı alan hastaların akciğer parankiminde izlenen değişikliklere; geç dönemde izlenen değişiklikler ise otopsi verilerine dayanmaktadır. Enfeksiyonun erken döneminde bulgular daha hafif olmakla birlikte, beklenildiği şekilde, enfeksiyonun ileri döneminde bulgular daha belirginleşmektedir. Bulgular kompartman halinde ele alınacak olursa; alveol içinde seröz ve/veya fibrinöz eksuda, hyalin membranlar; alveolar makrofajlarda zengin, lenfosit (çoğunlukla CD4 + T lenfositler) ve eozinofillerin de eşlik ettiği iltihabi hücre infiltrasyonu, multinükleer dev hücreler, fibroblastik proliferasyon odakları; alveol yüzeyinde pnömosit hiperplazisi, bazı pnömositlerde viral inklüzyon benzeri görünüm; alveol duvarında ödem, konjesyon, monositlerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu, damarlarda hyalin trombüsler ve fibrozisin eşlik ettiği interstisyel kalınlaşma görülmektedir. Mevcut yayınlarda, COVID-19 tanılı hastaların akciğer dokusunda nötrofilik infiltrasyonun bulunmadığı bildirilmektedir. İmmünohistokimya ile; 2019-nCoV antijenini tanıyan antikolar kullanılarak, alveol epitelinde ve makrofajlarda bu antijenin bulunduğu gösterilmesi tanıyı destekler. Elektron mikroskopik incelemelerde bronş epitelinde ve tip 2 pnömositlerde koronavirüs partikülleri saptanabilir. Histopatolojik bulgular hastalığın şiddetine göre değişmekte ve ARDS/diffüz alveolar hasar da izlenebilecek ortak özellikler içermekle birlikte; klinik, radyolojik veriler ve akciğer dokusundan izole edilecek nükleik asitler ile yapılan real-time PCR analizlerinde virüs varlığının gösterilmesi COVID-19 tanısını destekleyebilir. Özellikle asemptomatik veya tanı almamış bireylerde yapılan cerrahi işlemlerde çıkarılan dokular aracılığı ile enfeksiyon yayılımının olabileceği akılda tutulmalı, taze veya formalin ile yeterince tespit olmamış dokulara temas eden cerrahi ekip ve patoloji ekibinin bulaş konusunda dikkatli olması gerekmektedir.

### Kaynaklar:

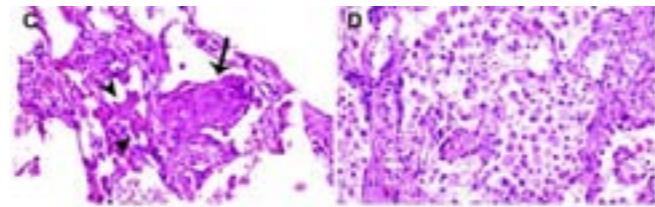
Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 18. pii: S2213-2600(20)30076-X. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X. [Epub ahead of print]

Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020 Feb 28. pii: S1556-0864(20)30132-5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010. [Epub ahead of print]

Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020 Mar 15;49(0):E009. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.[Epub ahead of print]



Resim 1. Alveol içinde proteinöz eksuda (A), protein globülleri (B), mononükleer iltihabi hücreler ve multinükleer dev hücrelerin de eşlik ettiği fibrin birikimi (C). Pnömosit hiperplazisi ve viral inklüzyon şüphesi yaratan görünüm (ok ile gösterilmiş)



Resim 2. Alveol içinde fibroblast proliferasyon odakları (C) ve belirgin olarak artmış sayıda makrofajlar (D)

## Koronavirüs ciddiyetini değerlendirmek için referans olarak influenza pnömonisi

**Özetleyen:** Uz. Dr. İlknur Kaya (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Ardahan Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** SARS-CoV-2 küresel olarak yayılmakta ve bu salgının şiddeti hakkında önemli bilgiler gerekmektedir. Dünya sağlık örgütüne göre salgın şiddeti göstergeleri bulaşıcılık, hastalık ciddiyeti ve hastalığın etkisi ile belirlenir. Wuhan'dan yapılan yayınlar hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesinde önemli parametrelerdir. Ancak farklı nüfus yapıları ve komorbiditerleri düşüncecek olursak Avrupadaki ülkelere uyarlamak biraz zor görünmektedir. 2015-2019 yılları arasında Almanya'da bulunan toplam 73 hastanede 3 hafta boyunca influenza pnömonisi tanısı almış yatarak tedavi gören hastaların verileri, Çin'deki COVID-19 hastaları verileriyle akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), yoğun bakım ihtiyacı, ventilasyon ihtiyacı, vaka ölümleri açısından karşılaştırılmıştır. Tüm COVID-19 olgu serilerinde yaş ortalaması influenza pnömonisi olanlara göre daha düşük bulunmuştur. Çin'den gelen yayınlarda kadın hastaların oranları %32-%59 arasında farklılık gösterirken, Almanya'daki influenza pnömonilerinde kadın hasta ortalaması 5 yıl içinde %39-%42 arasında değişmiştir. COVID-19 tanılı hastalarda komorbidite daha düşük oranda bulunmuştur. COVID-19'lu hastalarda %20-%51 arasında komorbidite saptanırken, influenza pnömonisi geçiren hastaların %70-%77 sinde komorbidite varlığı bildirilmiştir. Her iki grupta da hipertansiyon ve diyabet en önemli komorbiditerler arasında saptanmıştır, COVID-19'lu hastalarda KOAH ve böbrek yetmezliği olan hasta sayısının daha az olduğu bildirilmiştir. İnfluenza pnömonisi geçiren hastaların yoğun bakıma alınma oranı %20 olup Çin'den gelen bazı verilerle uyumlu olmakla beraber yayının yapıldığı dönemde Çin'de hasta takiplerine devam edildiği belirtilmiştir, bu sebeple de oranın değişebileceği vurgulanmıştır. Yoğun bakım hastalarındaki erkeklerin oranı ve ortalama yaşı COVID-19 (% 61 ve 66 yaş) ile influenza pnömonisi (% 61 ve 67 yaş) arasında benzer olmasına rağmen kronik komorbidite oranlarında farklar kaydedilmiştir. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 lu hastaların %28'inde komorbidite izlenmezken influenza pnömonisi ile takip edilen hastaların sadece %16'sında komorbidite saptanmamıştır. Çin'de ventilasyona ihtiyaç duyan vaka sayısı ortalama %20-%25 lerde iken Almanya'da bu oran %9 olarak bildirilmiştir. Üstelik COVID-19'lu hastaların hem non-invaziv mekanik ventilasyon hem de invaziv mekanik ventilasyon ihtiyaçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde daha uzun ventilasyon ihtiyacı olduğu belirtilmiştir. Ortalama ventilasyon süresi non-invaziv ventilasyon için 9 gün, invaziv ventilasyon için 17 gün olup, influenza pnömonisi için bu süre 2 gün olarak saptanmıştır. Uzun süre ventilasyon ihtiyacı ARDS oranlarının yüksekliğine bağlı olabilir diye düşünülmüştür. Yine Hubei (% 17-20 ARDS) ile Hubei dışı vakalar (% 2-4 ARDS) arasındaki farkın dikkat çekici olduğu belirtilmiştir. Ancak ARDS, influenza pnömonisi olanların sadece % 1'inde gözlenmiştir. Wuhan şehri dahil Hubei'den gelen vaka serilerinde gözlemlenen vaka ölüm oranları % 4 ila % 12 arasında olup, Hubei dışındaki vaka serilerinin çoğunda ölüm bildirmemiştir. Ancak, Hubei dışından bildirilen vakaların üçte ikisinden fazlası hala hastaneden bulunmaktaymış. Almanya'da tespit edilen İnfluenza pnömonisinden ölüm oranı %6 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; COVID-19'un ileri yaşta ve komorbiditesi olanlarda şiddetli seyrettiği belirtilmiştir. Ancak altmış yaş altında ve kronik hastalığı olmayan hastalarda hastalık şiddetinin influenza pnömonisine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, COVID-19 lu hastalarda ARDS gelişme oranı daha yüksek ve mekanik ventilasyon gereken süre daha uzun tespit edilmiştir. Hubei dışından olan vakaların klinik özellikleri özellikle Wuhan'dan olan vakaların klinik özelliklerine göre daha hafif saptanmıştır. Bunu da erken tanı koymalarına bağlamışlardır. COVID-19 da uzun süren ventilasyon ihtiyacı aşikar olup, bu nedenle hastane kaynaklarının normalden daha fazla ventilasyon tedariki talebinde bulunabileceği ifade edilmiştir.

Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, et al. Influenza-associated pneumonia as reference to assess seriousness of coronavirus disease (COVID-19). *Euro Surveill* 2020;25(11):2000258. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000258>

## Hafif ve ağır COVID-19 olgularında viral dinamikler

**Özetleyen:** Uz. Dr. Canan Gündüz Gürkan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH

Bu correspondence yazısında, Liu Y ve arkadaşları, klinik örneklerdeki SARS-CoV-2 viral yükü üzerine yaptıkları çalışmanın verilerinin bir kısmının tekrar analiz sonuçlarını sunmaktadır.

**Özet:** COVID-19, yeni bir pandemik hastalıktır. Önceki çalışmalarında, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda viral yükün hastalık başlangıcından sonraki 1 hafta içinde pik değerlere ulaştığını saptamışlardır<sup>1,2</sup>. 2020 Şubat ayı bulguları, hastalık klinik bulgularının heterojen olduğunu göstermektedir. Mevcut yazıda hafif ve ağır COVID-19 olgularındaki viral bulaş paternlerini göstermekteyiz. First Affiliated Hospital of Nanchang University (Nanchang, Çin)'e 21 Ocak – 4 Şubat 2020 tarihlerinde (PCR pozitif) COVID-19 tanısıyla yatırılan 76 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Nazofarengeal örneklerin viral yükleri  $\Delta Ct$  (Ctörnek – Ctreferans) yöntemi ile tahmin edilmiştir. Yatışı esnasında ya da ilerleyen dönemde belirtilen bulgulardan herhangi birisi izlenen hastalar ağır olarak kabul edilmiştir : (1) solunum sıkıntısı (solunum sayısı  $\geq 30/dk$ ), (2) istirahat halinde oksijen saturasyonunun  $\leq 93$  olması, (3)  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg olması, ya da (4) ağır hastalık komplikasyonları (ör: solunum yetmezliği, mekanik ventilasyon gereksinimi, septik şok ya da solunum sistemi dışı organ yetmezliği). Olguların 46'sı (%61) hafif, 30'u (%39) ise ağır olarak sınıflandırılmıştır. Ağır hastalık grubundaki olguların daha yaşlı olması dışında iki grubun demografik ve klinik semptom özellikleri arasında fark izlenmemiştir. Hastalar arasında ölen olmadığı, ağır 30 olgunun 23'ünün (%77) yoğun bakımda izlendiği, hafif olguların hiç birisinde yoğun bakım ihtiyacı izlenmediği bildirilmiştir. Ağır olguların yatış sırasındaki  $\Delta Ct$  değerleri, hafif olgulara kıyasla belirgin şekilde daha düşük saptanmıştır. Aynı hastanın her iki burun kavitesinden WHO rehberlerine uygun olarak alınan nazofaringeal sürüntü 3 ml viral transport sıvısı içeren örnek toplama tüplerinde saklanmıştır. Ağır olguların ortalama viral yükünün hafif olgulardan 60 kat daha yüksek saptanmasından ötürü, yüksek viral yükün ağır hastalık klinik bulguları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Örneğin alındığı günde hastalık başlangıcından itibaren geçen süreye göre stratifikasyon veri analizi de gerçekleştirilmiş olup, ağır olguların  $\Delta Ct$  değerinin hafif olgulara kıyasla, hastalık başlangıcından itibaren 12 gün boyunca düşük seyrettiği izlenmiştir (Figür A). Tüm olgulardan 21 hafif ve 10 ağır hastanın seri örnekleri de ayrıca çalışılmıştır (Figür B). Hafif olgularda erken viral klirens izlenirken bu hastaların %90'ında RT-PCR testlerinin hastalık başlangıcından itibaren 10. günden beri negatif sonuçlandığı saptanmıştır. Ağır olgularda ise 10. günde ve takip eden günlerde PCR pozitifliğinin devam ettiği izlenmiştir. Sonuç olarak, mevcut bulgular, 2002-2003 yıllarındaki SARS'a benzer şekilde, ağır COVID-19 olgularının viral yüklerinin daha fazla ve bulaştırıcılıklarının daha uzun süre olduğunu desteklemektedir. Bu bilgiler ışığında, SARS-CoV-2 viral yükünün hastalık şiddetinin ve prognozunun belirlenmesinde kullanılması değerlendirilebilir.

**Yorum:** Covid-19 olgularındaki heterojen klinik bulgularda kişisel faktörler yanı sıra viral yük önemli bir faktördür ve viral yükün günlük pratikte kullanımı hem mortaliteyi hem de hastane yatış süresini azaltacaktır. Başka çalışmalarda asemptomatik ve az semptomatik olguların da bulaştırıcılık riski taşıdığı saptanmıştır. Her şiddette olguyla karşılaşan sağlık çalışanlarını korumaya yönelik çalışma düzenleri önem arz etmektedir.

### Kaynaklar

1. Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis. 2020; (published online Feb 24.) [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4) [Epub ahead of print] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001737>
2. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med. 2020; (published online Jan 30.) DOI:10.1056/NEJMc2001737 [Epub ahead of print] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001737>
3. Yang Liu, Li-Meng Yan, Lagen Wan, et al.) Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis 2020 (Published: March 19, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2) [Epub ahead of print] [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30232-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30232-2/fulltext)

## İtalya'da COVID-19 nedeni ile ölen hastaların klinik özellikleri

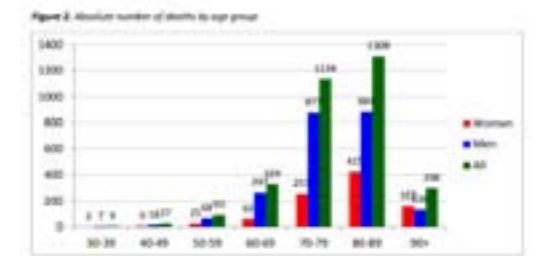
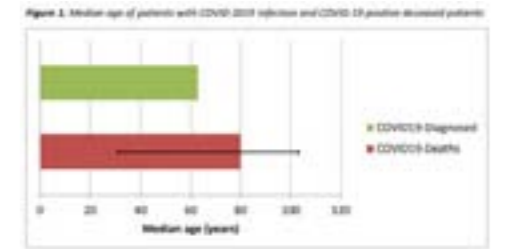
**Özetleyen:** Uz. Dr. Aycan Yüksel (TTD Erken Kariyer Görev Grubu üyesi)  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Özet:** Bu rapor 20 Mart 2020 tarihine kadar elde olunan verilere dayanılarak hazırlanmıştır. Bu tarihe kadar İtalya'da ölen 3200 COVID-19 hastasının klinik özellikleri tanımlanmıştır. Ateş (%76) ve dispne (%73) en sık görülen semptomlar iken öksürük (%40), diyare (%8) ve hemoptizi (%1) daha az izlenmiştir (Figür 3). Vakaların %5.7'sinin hastane başvuruları sırasında asemptomatik olduğu belirtilmiştir. Elde edilen bulgular şu şekildedir; ölen hastaların ortalama yaşı 78.5 (median 80, min:31 max:103) olup mortal seyreden grupta ortanca yaş, ortanca yaşın 63 olduğu hayatta kalan diğer COVID-19 hastalarından en az 15 yaş daha ileridir (Figür 1). Figür-2 ise yaş gruplarına göre ölen hasta sayısını göstermekte olup 30 yaşından gençlerde mortalite gözlenmediğini göstermektedir. Ölen hastaların %29.4'ü (n:942) kadın olup COVID-19 sebebi ile ölen kadın hastaların yaşı ölen erkeklerden daha ileridir (ölen kadınlarda median yaş:82, ölen erkeklerde median yaş:79). Mortal seyreden 3200 COVID-19 hastasının %15'inin (n:481) önceki tıbbi kayıtlarına ulaşılmıştır. Bu hastalarda saptanan en sık komorbidler; hipertansiyon (%73.8), diyabet (%33.9) ve iskemik kalp hastalığı (%30.1) olup Tablo-1'de özetlenmiştir. Eşlik eden hastalık sayısı ortalama  $2.7 \pm 1.6$  olup vakaların % 1.2'sine hiçbir komorbidite eşlik etmediği, %23.5'ine bir, %26.6'sına iki, %48.6'sına ise 3 veya daha fazla komorbidite eşlik ettiği belirtilmiştir. Ölen vakaların büyük çoğunluğunda (%96.5) ARDS geliştiği raporlanmıştır. Takiplerde ölen vakaların %29.2'sinin akut böbrek yetmezliği ile komplike olduğu, %10.4'ünde ise akut kardiyak hasar geliştiği, %8.5'inde de süperinfeksiyon saptandığı belirtilmiştir. Hayatını kaybeden vakaların %84'üne antibiyotik, %54'üne antiviral, %31'ine kortikosteroid tedavisi uygulanırken, %18.6'sına bu tedavilerin üçü birden verilmiştir. COVID-19 nedeni ile hayatını kaybeden hastaların %36'sının hastaneye kabul edilmeden önce ACE (Anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü, %16'sının ise ARB (Anjiotensin reseptör blokörü) kullanmakta olduğu bilgisine ulaşılmıştır. (NOT: Bu raporda hayatta kalan gruptaki ACE inhibitörü ya da ARB kullanım oranlarından bahsedilmemektedir). Figür-5 COVID-19 nedeni ile hayatını kaybeden vakalardaki klinik seyri göstermektedir. Semptomların başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen median süre:4 gün, hastaneye yatıştan ölüme kadar geçen median süre:4 gün, YBÜ'ne transfer edilen olgularda ise 5 gündür. Semptomların başlangıcından ölüme kadar geçen median süre ise 8 gün olarak belirtilmiştir. 20 Mart 2020 tarihi dahil olmak üzere İtalya'da COVID-19 nedeni ile ölen 3200 hastanın 36'sı (%1.1'i) 50 yaşın altında idi. 8'i erkek, 1'i kadın olmak üzere 9 hasta ise 40 yaşın altında idi (yaş aralığı:31-39). 40 yaşın altındaki 2 hastanın klinik bilgilerine ulaşılmazken; kalan 7 hastanın eşlik eden komorbiditeleri (kardiyovasküler, renal, psikiyatrik, obezite, DM) mevcuttu.

**Luigi Palmieri, Xanthi Andrianou, Antonino Bella, et al. COVID-19 Surveillance Group. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_20\\_marzo\\_eng.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf)**

**Tablo-1: Ölen COVID-19 + hastalarda saptanan en sık komorbiditeler**

Komorbidite	N	%
İskemik kalp hastalığı	145	30.1
Atriyal fibrilasyon	106	22
İnme	54	11.2
Hipertansiyon	355	73.8
DM	163	33.9
Demans	57	11.9
KOAH	66	13.7
Aktif kanser (son 5 yılda)	94	19.5
Kronik karaciğer hastalığı	18	3.7
Kronik böbrek yetmezliği	97	20.2
0 KOMORBİDİTE	6	1.2
1 KOMORBİDİTE	113	23.5
2 KOMORBİDİTE	128	26.6
3 VEYA DAHA FAZLA KOMORBİDİTE	234	48.6





## COVID-19 Yatkinlığı ile ABO Kan Grupları arasındaki ilişki

**Özetleyen:** Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyl, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH

**Özet:** SARS-CoV-2 hastalarında özellikle yaş, cinsiyet ve kronik hastalıkların (kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, gibi) hastalığın seyrini etkilediği bilinmektedir. Hastalığa yatkinlık için henüz bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır. ABO kan grupları hücre yüzeylerinde bulunan karbohidrat epitoplara ile oluşur. A ve B grupları trisakkarit GalNAc1-3-(Fuc1,2)-Galβ- ve Galα1-3-(Fuc1,2)-Galβ-; 0 kan grubunda ise Fuc1,2-Galβ- antijeni bulunur. Norwalk virüsü ve H pylori enfeksiyonları ile kan grupları ilişkisi bilinmektedir. Örneğin H pylori'nin mide epitel hücrelerinde antijen bağlanma protein reseptörlerinden biriye ilişkili olarak, 0 kan grubunda iki kat yüksek risk bulunmaktadır. Benzer şartlarda maruziyeti bulunan sağlık çalışanlarında, 0 kan grubunda olanların SARS-CoV enfeksiyonuna daha az yakalandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada Çin'de Wuhan ve Shenzen'den üç hastanede ABO kan grupları ile COVID-19 yatkinlığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma dahilindeki üç hastaneden; tümü RT-PCR ile doğrulanmış 2173 (206'sı ölen) hastanın kan grubu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Wuhan ve Shenzen şehirlerindeki normal popülasyonun kan gruplarını bildiren güncel literatürlerdeki kan grubu oranları ile karşılaştırılmıştır.

Wuhan şehrinde normal popülasyonda; A, B, AB ve 0 kan grupları sırasıyla %32, %25, %9 ve %34 iken yine Wuhan'da COVID-19 hastalarında kan grupları sırasıyla; %38, %26, %10, %26 olmuştur. A kan grubunun diğer kan gruplarına göre COVID-19 enfeksiyonu yatkinlığını 1,279 kat artırdığı (p<0,001); 0 kan grubunun COVID-19 enfeksiyonu yatkinlığını 0,680 kat azalttığı (p<0,001) hesaplanmıştır. Mortalite izlenenlerde A, B, AB ve 0 kan grupları sırasıyla; %41, %25, %9 ve %25 olmuş ve A kan grubunda mortalite riskinin 1.482 kat daha yüksek (p=0.008) ve 0 kan grubunda 0.660 kat daha düşük (p=0.014) olduğu hesaplanmıştır. Shenzen şehri de dahil edildiğinde tüm çalışma grubunda A kan grubunda enfeksiyon riskinin diğer kan gruplarına göre 1.21 kat (p=0,027) yüksek olduğu; 0 kan grubunda enfeksiyon riskinin 0.67 kat (p<0.001) düşük olduğu hesaplanmıştır. Çalışma dahilindeki hastaların ve normal popülasyonun kan gruplarının cinsiyet ve yaşlara göre kan grubu oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada ilk kez, COVID-19 enfeksiyonu riski ve ağırlığının A kan grubunda daha yüksek, 0 kan grubunda daha düşük olabileceği bildirilmiştir. Daha geniş hasta serisi içeren çalışmalar ile bu ilişkinin araştırılması, doğrulandığı takdirde tanı, takip ve tedaviye yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

**Zhao J, Yang Y, Huang H, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.20031096v2.full.pdf>**

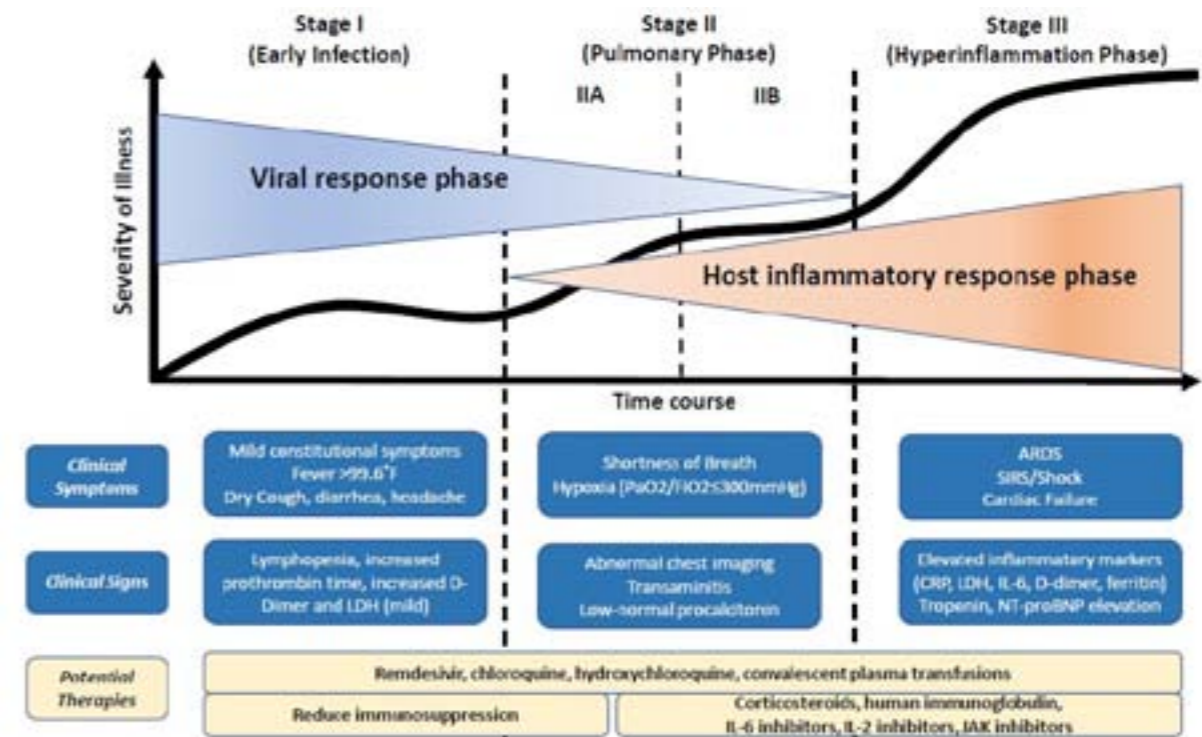
## Sağlam ve İmmünsüpre Durumlarda COVID -19 Hastalığı: Klinik- Terapötik Evreleme Önerisi

**Özetleyen:** Uz. Dr. Oğuz Karcıoğlu, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Çubuk Halil Şıvgın Devlet Hastanesi

**Özet:** Çinden yayınlanan en geniş seride, hastaların %81'inde hastalığın hafif semptomlarla seyrettiği ve bu grupta mortalitenin %2,3 olduğu; hastaların yaklaşık %5'inde ise solunum yetmezliği, septik şok ve multi-organ yetmezliği gibi komplikasyonlarla şiddetli seyrettiği ve bu hastaların yarısında mortalite izlendiği bildirilmiştir. Mortalitenin düşürebilmesi için hedef grubun bu grup olduğu ileri sürülmüştür. Hastalık uygulanan karantina önlemleri destekleyici olmakla birlikte halen uygulanan tedaviler ampiriktir. Hedefe yönelik tedaviler, hastalığın erken aşamasında başladığında umut vaat etse de, ileri aşamalarda fayda sağlamadığı düşünülmektedir. Benzer şekilde kortikosteroidler gibi anti-enflamatuar tedavilerin erken dönemde başlanması da viral replikasyonu artırabileceği bilinmektedir. Hastalık sürecinde iki ayrı mekanizmanın birlikte seyrettiği düşünülmektedir: ilki virüsün kendi neden olduğu patojenite; ikincisi vücudun vermiş olduğu inflammatuar yanıtıdır. Hastaların tedavi yönetiminde viral saldırının fazla olduğu ve konak cevabının güçlü olduğu vakaların ayrılarak karar verilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu yazıda COVID-19 hastalarında tanı ve tedavi yönetimi için 3 aşamalı standardize bir evreleme sistemi önerilmiştir.

**Evre 1 (Hafif) – Erken dönem**

Bu aşamada SARS-CoV-2 primer olarak solunum sistemini hedef almıştır ve çoğalmaktadır. Tıpkı SARS-CoV gibi SARS-Cov-2 de hücreye giriş için ACE 2 reseptörünü kullanır. Bu reseptörler ağırlıklı olarak akciğer, ince barsak ve vasküler endotel hücrelerinde bulunur. SARS-CoV-2 damlacık yolu ile solunum yolundaki ACE2 reseptörlerini kullanarak vücuda girer. Bu evre sıklıkla öksürük, halsizlik ve ateş gibi spesifik olmayan semptomlarla seyreder. Bu aşamada tanı solunum yolu örneğinden PCR, serumdan SARS-CoV-2 IgG, IgM, görüntüleme ve laboratuvar testleri ile konulur. Tam kan sayımında lenfopeni ve nötrofili ön plandadır. Bu aşamada tedavi semptomatiktir. Bu aşamada etkinliği gösterilmiş remdesivir gibi anti-viral tedavilerin seçili hastalarda iyileşmeyi hızlandırabileceği, bulaştırıcılığı azaltabileceği ve hastalık progresyonunu önleyebileceği düşünülmektedir. Hastalık bu aşamada atlatılırsa prognoz çok iyidir.



Evre 2 (Orta şiddetli) – Hipoksinin eşlik etmediği (IIa) ve hipoksinin eşlik ettiği (IIb) Akciğer Tutulumu Bu evrede lokalize enflamasyon ve viral replikasyon gerçekleşir. Klinikte öksürük, ateş ve hipoksi (hipoksi:PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300) ile seyredabilen viral pnömoni tablosu hakimdir. Akciğer görüntülemesinde bilateral infiltrasyonlar ve buzlu camlar izlenir. Lenfopeni, transaminazlar ve sistemik inflamatuvar belirteçleri yükselir. Serum prokalsitonin değerlerinde yükselme beklenmez. Bu aşamada hastaların tamamına yakını hastaneye yatırılır. Tedavi destek tedavisi ve uygun anti-viral tedavilerdir. Bu evrede hipoksinin eşlik etmediği (evre IIa) döneminde kortikosteroid kullanımından kaçınılabilir ancak hipoksi gelişir (evre IIb) ve mekanik ventilasyona ihtiyaç olabileceği öngörülürse anti-enflamatuvar tedavinin bir parçası olan kortikosteroidlerin kullanılabilirliği düşünülmüştür. Bu sebeple evre 2'nin a ve b olarak ikiye ayrılması önerilmiştir.

#### Evre 3 ( Şiddetli) – Sistemik İnflamasyon

COVID-19 hastalarının küçük bir bölümü sistemik hiper-inflamasyonun geliştiği evre 3'e progrese olmaktadır. Çalışmalarda ağır seyreden hastalarda IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, makrofaj sitümüle edici faktör 1α (MSP 1α), TNF-α, CRP, ferritin, D-dimer, troponin ve NT-proBNP düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu evrede şok, solunum yetmezliği, kardiyopulmoner kollaps, multi-organ tutulumu gelişebilir. Tedavide multi organ yetmezliği gelişmeden önce, sistemik inflamasyonu baskılamak amacıyla immün-modülatör ajanlar kullanılabilir. Bu aşamada tosilizumab (IL6 inhibitörü), anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) gibi ajanlarla birlikte kortikosteroidler kullanılabilir. Yine IVIG bu hiperinflamatuvar süreçte uygulanabilecek tedavi seçeneklerinden biridir. Bu evrede klinik seyir ağır ve prognoz kötüdür dolayısıyla bu evrenin erken tanınması ve tedavisi kritik öneme sahiptir. Antiviral tedavilerin kullanıldığı ilk açık etiketli çalışmada 199 hastaya randomize olarak lopinavir-ritonavir (kaletra) kullanılmış ve bu kombinasyonun standart destek tedavisine üstünlüğü olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmanın dahil edilme kriterleri ayrıntılı incelendiğinde; hiperinflamatuvar yanıtın viral patojeniteye göre daha ön planda olduğu, evre 2b olarak tanımlanan hastaların da dahil edildiği vurgulanmıştır. Yazarlar önerdikleri bu üç aşamalı sınıflandırmanın standart bir yaklaşım geliştirilmesine fayda sağlayacağını ileri sürmüştür. Sonuç olarak; bu çalışmada hastalığın tüm evrelerinde patofizyolojik mekanizmaların farklı olduğu, hafif evrede (Evre 1) ve orta evrenin ilk aşamasında (Evre 2a) viral replikasyondaki artışın ön planda; orta evrenin ikinci aşamasında (Evre 2b) ve şiddetli evrede (Evre 3) ise hiperinflamasyonun ön plana çıktığı bildirilmiştir. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları göz önünde bulundurularak yapılan bu evrelemenin evrensel nitelik kazanmasının tedavi yönetiminde yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

**Hasan K. Siddiqi, et al. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, Journal of Heart and Lung Transplantation (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012> [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/pdf](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf)**

#### SARS-CoV-2 ve COVID-19: Salgın ve Zorluklar..

**Özetleyen:** Uz. Dr Tuğba Önyılmaz, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Özel Konak Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** Bu yazıda 11 Şubat 2020 tarihinden önce yayınlanmış olan 3 büyük coronavirus vaka serisinden alınan verilerle bir derleme yapılarak klinik karakteristik özellikler sunulmuştur. COVID-19'un ortalama inkübasyon süresinin 6,4 gün (2,1-11,1 gün arası) olduğu, asemptomatik hastalardan geçişin beklendiği belirtilmiştir. İncelenen tüm hastalar 18 yaşın üzerinde, %61,9'u erkektir. En sık altta yatan hastalıklar kalp damar hastalıkları ve hipertansiyon, ardından diyabettir. En sık belirti ateş, ardından öksürük, dispne, miyalji, baş ağrısı ve ishaldir. Burun akıntısı boğaz ağrısı daha düşük orandadır. Bir çalışmada yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastaların ağırlıklı olarak yaşlı hastalardan ve altta yatan hastalığı olan hastalardan oluştuğu belirtilirken başka bir çalışmada veriler farklıdır. Yoğunbakım ihtiyacı gelişen hastaların diğerlerine göre daha yüksek ihtimalle dispneyle başvurduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada hastaların biri hariç tamamında ateş bildirilirken, öksürük, miyalji ve baş ağrısı da bildirilen semptomlar arasındadır. Radyolojik bulgular değişken olup, %75'ten fazlasında bilateral tutulum mevcut, multilober tutulum yaygın olup, BT'de en sık bulgunun buzlu cam dansiteleri olduğu belirtilmiştir. Nodül, kavitasyon, efüzyon veya lenfadenopati izlenmediği kaydedilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda antiviral ajanlar ve ampirik antibakteriyel kullanımı bildirilmiştir. IVIG ve sistemik steroid kullanımı bildirilmişse de etkinlikleri tartışmalıdır. Lopinavir/ritonavir (KaletraR), remdesivir, umifenovir (ArbidolR), tenofovir disoproksil, lamivudine, klorokin ve geleneksel Çin tıbbından ilaçların tedavide deneme amaçlı kullanıldığı bildirilmiştir. Klorokinin in vitro olarak HIV dahil çeşitli virüslerde çoğalmayı önleyici etkileri gösterilmiştir. Remdesivir ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir. Hastalığın klinik seyri, sonuçları ve mortalite oranları ile ilgili değişken veriler sunulmuştur. Yayılımı önlemek için aciliyetle önlem alınması gerektiği, ancak yavaş yayılım ile tıbbi yardım ve gelişmelerin insanlığa yardımının mümkün olabileceği belirtilmiş olup; erken tanıda radyolojiden çok öykünün önemli olduğu, insandan insana geçişi önlemede etkileşimi azaltmanın önemi, internetten bilgi alma durumunda yanlış bilgilendirme risklerine karşı devlet tarafından doğru bilgilendirmenin önemi vurgulanmıştır. Fekal oral yayılım, yüzeyle ve çevrede bulunma durumu, seyahat kısıtlamasının etkinliği, tedavi seçenekleri, hastalığın klinik seyri ve steroid tedavisi gibi pek çok konuda belirsizlikler olduğu belirtilmiştir.

**Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>**

## Yüksek sıcaklıklar ile COVID-19 vakalarının azalması ilişkisi üzerine ilk deliller: 29 Şubat 2020'ye kadarki küresel vakaların analizi

**Özetleyen:** Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyıl (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** 2002-3 döneminde yüksek sıcaklıklar SARS'a karşı koruma sağlamış, bu etkinin SARS-CoV'un sıcak havalarda yüzeylerde daha az hayatta kalması ve/veya sıcak havalarda damlacıkların daha az yayılması ile oluştuğu düşünülmüştür. Kuzey yarım kürede baharın gelmesi, yaz ile birlikte bulaşmaların azalacağına ilişkin görüşleri getirmiş, güney yarım kürede yer alan düşük ve orta gelirli ülkelerde kışın gelmesi ile ılıman iklimleri nelerin beklediği de tartışılmaktadır. Bu çalışmada; Çin dahil 47 ülke ve 149 eyaletten, yerel düzeyde veri toplanarak COVID-19 vakalarındaki mevsimsel varyasyonların salgının gidişatını nasıl etkileyebileceği araştırılmıştır. Çalışılan toplam vaka sayısı 13.479'dur. Günlük sıcaklıklar 0.5 derece mekânsal çözünürlükle iklim Tahmin Merkezi (Climate Prediction Center) sağlanmıştır. Veri setine en az bir konfirme COVID-19 vakası olan idari birimler dahil edilmiştir (Hubei hariç). 29 Şubat 2020'ye kadar olan dönemde; ithal vakaların kümülatif sayısı, ilk raporlanan vaka üzerinden geçen zaman, ülke nüfusunun medyan yaşı, (yaşlı nüfusta ciddi vakaların daha çok ortaya çıkması ve dolayısıyla bunların hızlı tespiti), ülkenin artan enfeksiyonlu hastalıkları tespit etme kapasitesi (Global Health Security Index (GHSI)) göz önüne alınarak analiz edilmiştir. Hubei hariç olmak üzere Çin'de idari birim merkezlerindeki sıcaklıklar -16.8°C ile 20.4°C aralığında; Çin dışında ise -18.7°C ile 31.9°C olmuştur. Ortalama sıcaklık toplam COVID-19 vakaları ile güçlü ilişkilidir (olasılık oran testi=19,4, df=2, p=0.00006). Sıcaklığın 1°C ve üzerinde olmasıyla tahmin edilen vaka sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sıcaklığın 1°C'den 9°C'ye çıkmasıyla vaka sayısı 24'ten 19'a düşmüştür. Yine, ortalama sıcaklığın 10°C'den 19°C'ye çıkması ile tahmin edilen sayı 18'den 7'ye düşmüştür. Söz konusu değerler, sıcaklık etkisinin model uygunluğu bakımından ancak orta derecede bir iyileştirme sağladığını göstermektedir. Sonuç olarak; SARS CoV-2'nin yayılımında mevsimsel değişkenlik olabilese de sıcaklık bağımsız bir etken değildir; ve sıcaklıkla korele olan nem ve soğuk havalardaki insan davranışlarıyla da ilişkili olabilir. Kuzey yarım kürede sıcaklıkların artması ile vaka sayısı belirli miktar azalsa da ciddi bir düşüş beklenmemektedir. Güney yarım küredeki sınırlama tedbirleri de küresel salgının boyutunda etkili olacaktır.

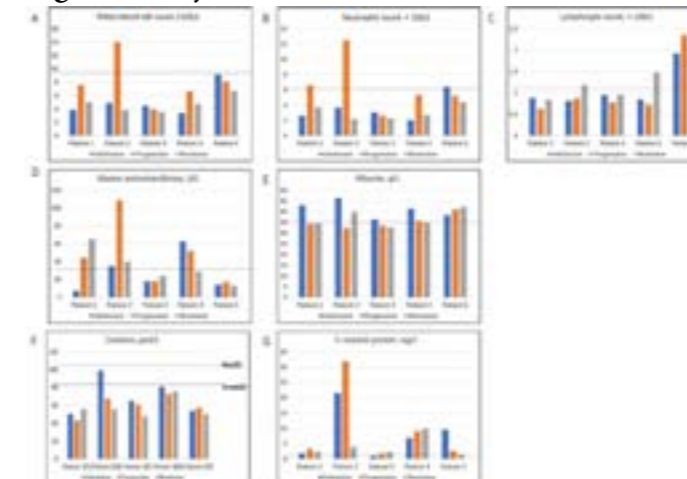
**Bannister-Tyrrell M, Meyer A, Faverjon C, et al. Preliminary evidence that higher temperatures are associated with lower incidence of COVID-19, for cases reported globally up to 29th February 2020. In Press, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20036731v1>**

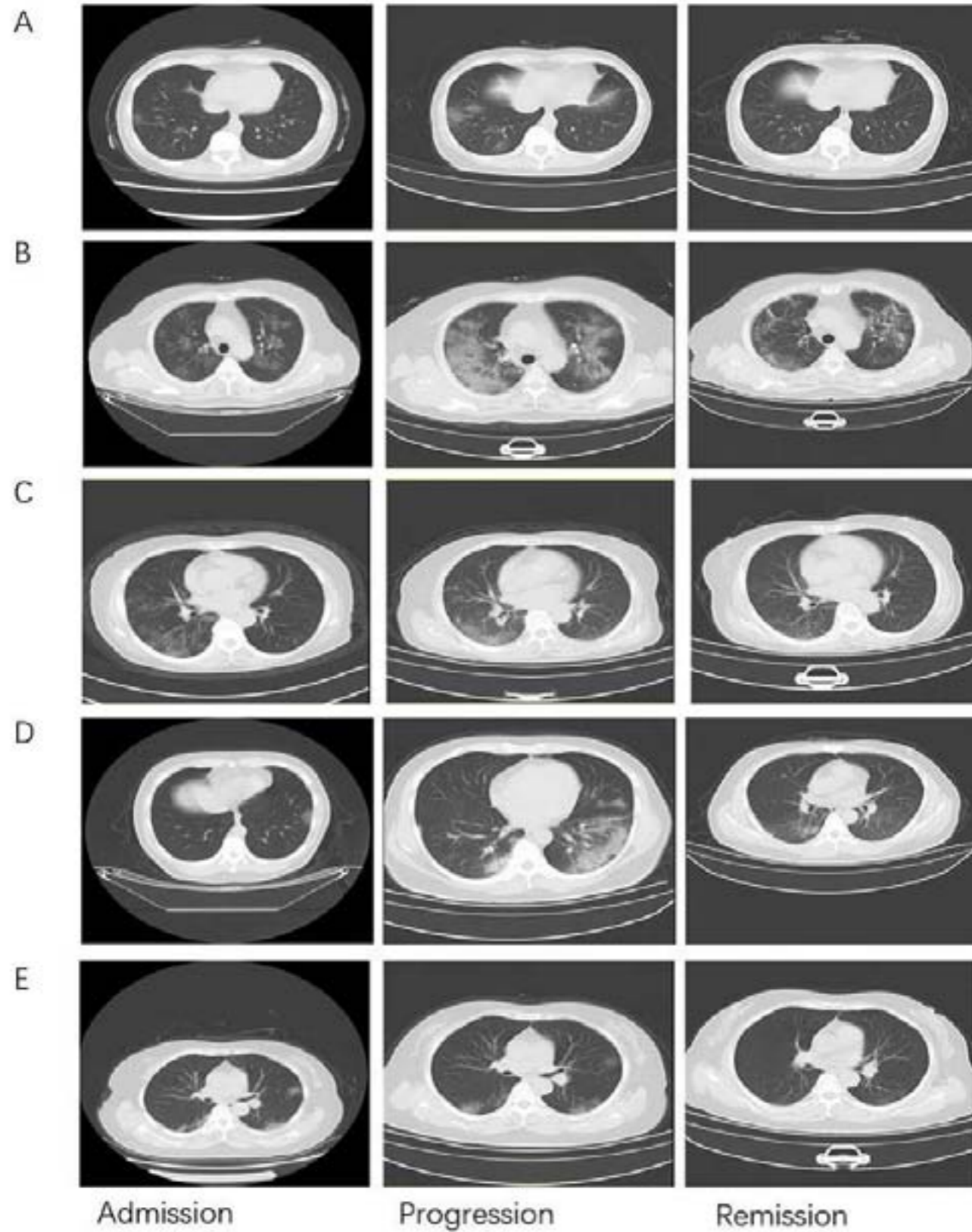
## Wuhan/Çin'de 2019 yeni koronavirus ve influenza virüsü ile birlikte enfekte olmuş pnömoni hastalarının klinik özellikleri

**Özetleyen:** Dr. Deniz Kızıllırmak (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Özet:** Yeni koronavirus (COVID-19) enfeksiyonu, 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktı. Bu virüse bağlı pnömoni olguları o zamandan beri hızla yayıldı ve büyük salgınlarla birçok ülkeyi ve bölgeyi etkiledi. İnfluenza virüsü, kış aylarında sık karşılaşılan bir patojendir ve pnömoniyeye neden olabilir. Klinik başvuru semptomları ve bilgisayarlı tomografi bulguları her iki viral enfeksiyonda da benzerlik göstermektedir. Huazhong Üniversitesi Tongji Hastanesi'nde yapılan çalışmada klinik olarak çok az sayıda hastada COVID-19 ve influenza enfeksiyonları beraber saptanmıştır. COVID-19 enfeksiyonu ve pnömonisi olan 115 hastadan 5'inde (%4.35) eş zamanlı influenza enfeksiyonu saptanmış olup bu 5 hastanın (2 erkek ve 3 kadın) yaşları 39-66 arasında değişmekteydi (50.20 ± 9.83). Üçünde influenza A ve ikisinde influenza B mevcuttu. COVID-19 ve influenza virüsü ile birlikte enfekte olan hastalar daha önce tartışılmamış olup bu çalışmada eş zamanlı COVID-19 ve influenza enfeksiyonu olan olguların klinik özellikleri araştırılmıştır. Hastalığın başlangıcında ateş, öksürük ve nefes darlığı semptomları olguların tamamında mevcuttu. Burun tıkanıklığı 3 (%60), boğaz ağrısı 3 (%60), miyalji 2 (%40), halsizlik 2 (%40), baş ağrısı 2 (%40) ve balgam ekspektorasyonu 2 (%40) hastada vardı. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde; hastane yatışı sırasında 4 hastada (%80) lenfosit sayılarında düşüklük, 2 hastada (%40) karaciğer enzim yüksekliği, 4 hastada (%80) ise CRP yüksekliği saptandı (Resim 1). Lenfosit düzeyinin tüm hastalarda remisyon fazında arttığı ve hatta referans aralığının alt sınırını aştığı görülmüştür. Bilgisayarlı tomografi görüntüleme sonuçları, hastaların akciğer tutulumunun başvuru, progresyon ve remisyon aşamalarında değiştiğini göstermiştir. Tüm hastalarda akciğer lezyonları alevlenmeden sonra yavaş yavaş düzelmiştir (Resim 2). BT özelliklerine göre, beş hastada hastalığın başlangıcından remisyon aşamasına kadar geçen süre sırasıyla 16, 39, 28, 21 ve 24 gün olarak saptanmıştır (25.6 ± 8.68). Beş hastanın görüntü özelliklerinin analizi yoluyla, sadece COVID-19 ile enfekte olan pnömoni hastalarından anlamlı bir farkı olmadığı görülmüştür. Hastalar sırasıyla 14, 30, 17, 12 ve 19 gün (28.4 ± 7.02) hastane yatış sürelerine sahiptiler. Başlıca komplikasyonlar; ARDS (1 hasta [%20]), akut karaciğer hasarı (3 hasta [%60]) ve ishal (2 hasta [%40]) olarak gözlenmiştir. ARDS tablosundaki hastada non-invaziv mekanik ventilasyonla hipokside düzelmeye izlenmiştir. Tüm hastalara antiviral tedavi (oseltamivir dahil), oksijen inhalasyonu ve antibiyotik tedavileri; üç hastaya sistemik kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Beş hastadan birinde hemoptizi gelişti ve geçici hemostatik ilaç kullanılmıştır. Hiçbir hastanın yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olmadı ve hepsi tedavi edilerek taburcu edilmiştir. Başvuru semptomları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ve hasta prognozuna dayanarak, hastalar sadece COVID-19 enfeksiyonu olanlarla benzer klinik özellikler göstermişlerdir. Sonuç olarak, hem COVID-19 hem de influenza virüsü enfeksiyonu olan hastaların daha ciddi bir tablo göstermediği görülmüştür. Bununla birlikte, burun tıkanıklığı ve boğaz ağrısı semptomlarıyla ko-enfekte hastalarda daha sık karşılaşılmaktadır. Bu semptomları olan ve influenza pnömonisi tanısı konulan hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun göz ardı edilemeyeceği ve hastaların mümkünse kendilerini ailenin geri kalanından izole etmelerini hatırlatmak gerekir. COVID-19'a eşlik eden diğer solunum virüs enfeksiyonlarının tanısı ve tedavisi hastalık progresyonunu ve hatta ölümleri önlemekte kritik öneme sahiptir.

**Ding Q, Lu P, Fan Y, et al. The clinical characteristics of pneumonia patients co-infected with 2019 novel corona virus and influenza virus in Wuhan, China. Journal of Medical Virology. <https://doi.org/10.1002/jmv.25781>**





## Mikroiğne band aracılı rekombinant koronavirüs aşıları: İmmünojenite ve hızlı translasyonel gelişim

**Özetleyen:** Hüseyin Toptay (TTD Erken Kariyer Görev Grubu)  
Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği

**Özet:** SARS, MERS, COVID-19 salgınlarında görüldüğü üzere coronavirusler dünya sağlığı için büyük tehdit oluşturmaktadır. Bu ajanlara karşı etkili güçlü, uzun süren ve virüse özgül immün yanıt oluşturan güvenli aşılarda bulunmasına acil olarak ihtiyaç vardır. MERS-CoV ilk olarak 2012 de Suudi Arabistan'da izole edilmiştir. 31.01.2020 itibari ile 2513 vaka doğrulanmış ve 864 ölüm gerçekleşmiştir. Ölüm oranı % 34.4 olup 27 ülkeye yayılmıştır. MERS-CoV Orta Doğu'da hala endemiktir. Şu an için etkili bir aşısı ya da ilacı bulunmamaktadır ve WHO aşı çalışmalarında bu hastalığı ön sıraya almıştır. Genomik analizlerde SARS-CoV-2, reseptör bağlanma yapısı itibari ile SARS-CoV 'a benzerlik göstermekte ve insanlarda ACE2 reseptörüne bağlanmaktadır. Her iki coronavirus de diken (spike=S) proteini viral yayılım ve enfeksiyon için önem taşımaktadır. Virüsün trofizmine ve konak hücrelere girişini belirlemektedir. Aşı geliştirme çalışmalarında bunun önemi büyüktür. Viral zarfın karakteristik yapısal bir bileşeni olan coronavirus S proteini, coronavirus enfeksiyonlarının önlenmesi için geliştirilecek olan aşıda ana hedef olarak görülmektedir. Virüste S proteini doğal trimerik formunda bulunmakta olup bu yapıyı taklit etmek için foldon bölgesi kullanıldı. Foldon bölgesini MERS-CoV-S1 ve SARS-CoV-2-S1 ile birleştirdik. Bu trimerizasyon işlemi immünojeniteyi arttırarak bir kez daha aşı yapımında viral yapıya benzetmenin önemini ortaya koydu. Viral yapıyı taklit eden foldon trimerizasyon bölgesi ile birleştirilmiş kodon optimize MERS-S1 subünite aşısı geliştirildi. Aşıların immünojenitelerini arttırmak için S1 alt unitleri Toll-like reseptör (TLR) afinitesi olan dizilimler (RS09 ve flagellin C) ile birleştirildi. RS09 sentetik olarak LPS benzemektedir, TLR4'e bağlanarak NF-κB transkripsiyon faktörünün nukleusa konumlanmasını ve inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınmasını sağlarlar. Flagellin ise doğal bir bakterial ligandır. TLR5'e bağlanır. Dendritik hücreleri, nötrofilleri, akciğer epitel hücrelerini, pnömositleri aktive eder. Bazı aşı modellerinde immünojeniteyi arttırır. Aşılama için cilt uygun bir hedeftir. Antijen sunan hücreler ve immün yardımcı hücreler açısından zengindir. Bu hücreler güçlü ve uzun süren adaptif immünitinin oluşmasına yardım eden proinflamatuvar mikroçevrenin oluşmasını sağlarlar. Proteinleri içeren mikroğne bant (MNA) korboksimetil selülozdan yapılır. Kalıp kullanılır, kalıpta 10\*10 şeklinde dizilmiş, 100 mikroğne vardır. Mikroğnelerin boy en ve apeks açıları sırası ile 750, 225 mikrometre ve 30 derecedir. Üretilen mikroğnelere daha önceki aşamalarda elde edilmiş olan proteinler püskürtülür ve mikroğneler doldurulur. Santrifüj edilerek fazla protein ortamdaki uzaklaştırılır. Hidrojel ile kaplanarak iğneler güçlendirilir. MNA minimal invazif intrakutan yaklaşım olup mekanik olarak güçlü, suda çözünen yapıdadır. MNA, stratum corneum'u deler ve altına canlı epidermis ve dermiste immünite oluşmasını sağlayacak materyali bırakır. Düşük dozlarda etkili immünite sağlar. Soğuk zincir gibi pahalı saklama yöntemlerine ihtiyaç duymaz. SARS-CoV-2 aşısı için C57BL/6 dişi fareler kullanıldı. SARS-CoV-2-S1, SARS-CoV-2-S1Frs09 ve negatif kontrol olmak üzere 3 gruba ayrıldı. İntrakutan salınım yapan MNA'lar kullanıldı. İki hafta sonra ikinci doz aşısı yapıldı. Safen venden 0,1,2,3 ve 4. haftalarda alınan kanlar ELISA yöntemi ile SARS-CoV-2-S1 antijenine karşı antikor açısından değerlendirildi. Aşılanmış farelerin serumlarında ELISA ile virüs spesifik IgG antikorları ve virüs nötralizasyon çalışmaları ile geleneksel iğne ile subkutan ya da (MNA) ile intrakutan verilen aşılarda immünojeniteleri incelendi. MNA ile uygulanan MERS-S1 subünite aşısı güçlü ve uzun süren antijen spesifik antikor yanıtları oluşturdu. MNA ile uygulanan MERS-CoV aşısının immünojenitesinin iyi olması ve MNA üretiminde ve teminindeki deneyimlerimizin de katkısı ile SARS-CoV-2 S1 dizilimi belli olduktan 4 hafta sonra kliniğe aktarılabilir MNA-SARS-CoV-2 subünite aşısı üretildi. Farelere aşılamadan 2 hafta sonra tüm gruplarda spesifik IgG oluştu. MNA-SARS-CoV-2 alt ünite aşılarının gamma radyasyon ile sterilizasyonunun etkili ve kullanışlı olduğu gösterildi. MNA ile uygulanan aşı ile yüksek düzeyde antikor yanıtı elde edilmiş ve bu yanıt geleneksel subkutan yöntemlerle elde edilen yanıtlardan çok daha güçlü olmuştur. Spike proteininin S1 bölgesine karşı oluşturulan antikorların canlı coronaviruslerden koruyucu etkisi kanıtlanmıştır. MNA aşılarda immünojeniteleri gama sterilizasyondan sonra bile etkinliğini korumuştur. MNA ile uygulanan coronavirus -S1 subünite aşısı coronaviruse karşı bağışıklanma için umut vaat eden bir stratejidir. MNA MERS-S1 altünite aşısı konusunda devam eden çalışmalar, etkili MNA SARS-CoV-2 aşılarda üretilmesini sağladı. Sonuçlar SARS, MERS, COVID-19 ve olası diğer enfeksiyöz ajanlara karşı MNA aracılı rekombinant protein subünite aşılarının geliştirilmesini desteklemektedir.

Kim E, Erdos G, Huang S, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102743>

## İtalya Lombardy Bölgesi YBÜ'lerine Başvuran SARS-CoV-2 ile Enfekte Olan 1591 Hastanın Temel Özellikleri ve Sonuçları

**Özetleyen:** Uzm Dr Hüseyin Arıkan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Kliniği

**Özet:** 20 Şubat 2020'de, İtalya'da COVID-19 teşhisi konan ilk hastada solunum yetmezliği gelişti ve Kuzey İtalya'nın bir bölgesi olan Lombardiya YBÜ'lerinden birine kabul edildi. O zamandan beri, Lombardiya'da ve daha sonra ülke genelinde kaydedilen artan vaka sayısı, İtalya'nın 27 Mart 2020 itibarıyla ABD'den sonra dünyanın en çok etkilenen ikinci ülkesi olmasına yol açtı. Lombardiya'daki yerel sağlık ve hükümet yetkilileri, Fondazione IRCCS Ca 'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano tarafından koordine edilen bir YBÜ ağı (COVID-19 Lombardiya YBÜ Ağı) oluşturularak salgına yanıt verdi. Bu ağ, solunum desteği için YBÜ'ne kabul edilmesi gereken hastaların üstel artışını yönetmiştir. 18 Mart 2020'ye kadar, Lombardiya'daki toplam 17713 kişide yeni SARS-CoV-2 koronavirüsü tespit edilmiş ve yoğun bakım ünitesine 1593 (%9) hasta kabul edilmiştir. COVID-19 tanısı almış kritik hastaların insidansı ve klinik özellikleri hakkında bilgi hala sınırlıdır. Kritik hastaların temel özellikleri ve sonuçları hakkında bilgi, salgınlara yönelik planlama çabalarıyla ilgilenen sağlık ve yerel hükümet yetkilileri için çok önemlidir. Bu retrospektif gözlemsel çalışma, Kuzey İtalya'daki COVID-19 Lombardiya YBÜ Ağına kabul edilen laboratuvar onaylı COVID-19 hastalarının klinik özelliklerini tanımlamaktadır. 1591 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Genel olarak, olguların %82'si erkekti ve ortanca yaş 63 (IQR, 56-70) idi. Bu raporda, ortanca yaş hastaları daha genç ( $\leq 63$  yaş) veya daha yaşlı ( $\geq 64$  yaş) olarak sınıflandırmak için kullanılmıştır. Hastaların yüzde altmış sekizinde en az 1 komorbiditye vardı. En yaygın komorbiditye hipertansiyon olup mevcut verileri olan 1043 hastanın 509'unu (%49) etkilemiştir. İkinci en sık komorbiditye kardiyovasküler hastalık (223 hasta, %21) ve hiperkolesterolemi (188 hasta, %18) idi. Solunum desteği verisi mevcut 1300 hastadan YBÜ'ye kabul edilen 1287'si (%99) invaziv veya noninvaziv solunum desteğine ihtiyaç duymuştur. Toplam 1150 hastada (%88) endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekirken ve 137 hasta (%11) noninvaziv ventilasyon ile tedavi edilmiştir. Daha genç ya da daha yaşlı hasta grubunda ventilasyon tipinde farklılık saptanmamıştır. Ortanca (IQR) pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) 14 (12-16) cmH<sub>2</sub>O (n = 1017) idi. Uygulanan en yüksek PEEP değeri 22 cmH<sub>2</sub>O olarak saptanmıştır. Hastaların %89'unun FiO<sub>2</sub> ihtiyacı %50'den fazlaydı. Ortanca PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 160 (IQR, 114-220) idi (n = 781). Yaş grupları arasında median PEEP açısından farklılık izlenmezken, daha yaşlı grupta FiO<sub>2</sub> ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur. Başvuru anında 875 hastanın 240'ı (%27) pron ventilasyon ile tedavi edilmiştir ve 498'in 5'i (%1) ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gerektirmiştir. Hipertansiyonu olmayan hastalarla (n = 526) karşılaştırıldığında, hipertansiyonu (n = 509) olan hastalar anlamlı olarak daha yaşlıydı, daha yüksek PEEP seviyeleri ve daha düşük PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları vardı. 25 Mart 2020 itibarıyla 1581 hastadan 920'si (%58) hala YBÜ'de idi, 256'sı (%16) YBÜ'den taburcu edilirken 405'i (%26) yoğun bakım ünitesinde ölmüştür. Yoğun bakım mortalitesi yaşlı olanlarda daha yüksek saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde ortalama (IQR) kalış süresi 9 (6-13) gündü (n = 1591). Halen yoğun bakımda (n = 920) olan hastalar arasında ortanca (IQR) kalış süresi 10 (8-14) gün iken yoğun bakım ünitesinden taburcu edilen hastalar arasında (n = 256), ortanca kalış süresi 8 (5-12) gün; yoğun bakımda (n = 405) ölen hastalar arasında medyan yatış süresi 7 (5-11) gün olarak saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde ölen hastalarda hipertansiyon prevalansı (309 hastanın 195'i, %63) yoğun bakım ünitesinden taburcu olanlara göre daha yüksek (212 hastanın 84'ü, %40) saptanmıştır. Bu çalışmada invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı yakın zamanda diğer merkezlerden bildirilenden daha yüksek saptanmıştır.

Mevcut vaka serisinde daha yüksek entübasyon oranı hipoksinin ağırlığına bağlı olabilir (medyan PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 160). Bir diğer potansiyel açıklama, Kuzey İtalya'da noninvaziv ventilasyon gerektiren hastaların çoğunun YBÜ dışında yönetilebildiğinden ve bu rapora dahil edilmemesidir. Önceki raporlara benzer şekilde hipertansiyon en sık komorbidityeydi, bunu kardiyovasküler bozukluklar, hiperkolesterolemi ve diyabet izlemiştir. Yaşlı hastalar arasında komorbidityeler yaygındı ancak hastaların nispeten küçük bir yüzdesinde akciğer hastalığı saptanmıştır.

Sonuç olarak İtalyanın Lombardy bölgesinde yoğun bakımlara kabul edilen laboratuvar tanılı COVID-19 hastalarının bildirildiği bu olgu serisinde çoğunluk yaşlı erkeklerden oluşmaktadır, büyük oranda mekanik ventilasyon ve yüksek PEEP gereksinimleri vardır ve yoğun bakım mortalitesi %26 olarak saptanmıştır.

**Yorum:** Bu çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hastaların ağırlıklı olarak yaşlı ( $\geq 63$ ), erkek ve eşlik eden hastalıklarının olduğu saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunun invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi olması, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının kötü olması diğer çalışmalardan farklı olarak görülmüştür. Buna yoğun bakım ünitesi dışında non-invaziv mekanik ventilasyon uygulamalarının etkisi olabilir.

Bu nedenle yoğun bakıma alınan hastalar kötünün de kötüsü olanlar olabilir. Yoğun bakım mortalitesi %26 olarak bildirilmiştir ancak bu orana dikkatli yaklaşmak gerekmektedir. Zira çalışma yayınlandığı esnada hastaların %58'i hala yoğun bakımda yatmakta idi. Çin, İran, Avrupa ve şu anda ABD'deki birçok şehirde olduğu gibi İtalyan hastanelerine başvuran kritik hasta sayısı, en zengin ülkelerdeki sağlık sistemlerinin bile en ağır hastaları tedavi etmedeki kırılma noktasını vurgulamaktadır. Bu çalışmada çoğu ventilatör desteği gereksinimi olan 1600'e yakın hastanın 28 günlük bir süre zarfında 72 ayrı yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş olması da sağlık sistemi üzerindeki bu baskının göstergesidir. Dünyanın bazı bölgelerindeki hasta ve hekimlerin deneyimlerini bildirmedeki şeffaflık, diğer bölümlerde neler olabileceğini öngörmeyi sağlayabilir.

Bu nedenle, COVID-19'lu hastaların bu ve öncekilerde olduğu gibi klinik özellikleri ve prognozunu belirleyen pandemi odaklı çalışmalar, başka bir yerde hasta bakımının belirlenmesine yardımcı olur. Benzer çalışmaları ülkemiz verileri ile buradakine benzer bir ağ içerisinde bizim de yapabilmemiz bu nedenle önemlidir. Ancak ne yazık ki şu anda ülkemiz verilerine bu kadar ayrıntılı olarak ulaşmamız mümkün olmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmadakine benzer bir ağ sisteminin kurulması önemlidir.

**Giacomo Grasselli, MD; Alberto Zangrillo, MD; Alberto Zanella, MD; et al Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. Published online April 6, 2020. doi:10.1001/jama.2020.5394**  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365>

# COVID-19 Komorbid Hastalıkların Yönetimi

## COVID-19 ile İlişkili Olarak Erişkin Astımlılarını Tedavi Eden Sağlık Çalışanları İçin Öneriler

**Özetleyen:** Uz. Dr. Oğuz Karcıoğlu, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Çubuk Halil Şıvgın Devlet Hastanesi

**Özet:** Bu yazıda erişkin astımlıların tedavisi ile ilgilenen sağlık profesyonelleri için COVID -19 ile ilişkili öneriler yer almaktadır. Öneriler soru- cevap formatında düzenlenmiştir

Soru 1. Astım varlığı hastanın SARS-CoV-2'ye karşı reaksiyonunu nasıl etkiler? Cevap: İyi kontrollü astımlı hastalar için, astımlı olmak SARS-CoV-2 enfeksiyonunu kapma ya da COVID-19' a bağlı komplikasyon geliştirme riskini artırmıyor görünmektedir.

Soru 2. Hastalarımı sağlıklı kalmak için neler önerebilirim? Cevap: Astımı olan bireyler için sağlıklı kalmak ve COVID- 19 enfeksiyonu olmaları halinde iyileşmek için en iyi yol astımlarının olabildiği kadar stabil olduğundan emin olmalarıdır. Kişisel astım planları doğrultusunda inhaler steroid ve diğer ilaçlarını düzenli kullanmaları gerekmektedir. Astımın kötüleşmesi olasılığına karşı kurtarıcı inhaler ajan bulundurmaları da önemlidir. Hastalarınıza evlerinde yeterli miktarda ilaçları olduğundan emin olmalarını tavsiye edin ve bitmemeleri için fazla miktarda reçete edin. Hastane dışında nebulizatör kullanımına çok az hastanın ihtiyacı olur ve önerilmemelidir. pMDI 4-6 puf salbutamol sonrası spacer aracılığı ile 2-3 nefes alınması nebulizatör ile 2,5 mg salbutomale eşittir. 10-12 puf salbutamol 5 mg nebulizer salbutamole eşittir.

Soru 3.İnhaler steroidler immün sistemi basıklar mı, kullanan kişilere COVID-19 açısından risk yaratır mı? Cevap: Hayır. İnhaler steroidlerin COVID-19 riskini artırdığına dair kanıt yoktur. Dolayısıyla hastalarınıza İKS ve İKS/LABA içeren tüm inhaler ilaçlarına devam etmelerini öneriniz.

Soru 4. Astım alevlenmeleri için ne söylenebilir? Cevap: Astım alevlenmelerinin tedavisi normalden farklı değildir ve hastalar kesinlikle İKS içeren inhalerlerini bırakmamalıdır. Klinik olarak steroid endikasyonu varsa ( bronkospazm/ wheezing belirti ve bulguları) tedaviden kaçınılmamalıdır. Sağlık kuruluşlarının birkaç hafta yoğun olacağı düşünülürse; eğer hastalar kendi yönetim planlarını anlayabilecek yetide ise evde kısa bir steroid kürü ( kurtarma paketi) bulundurmaları kabul edilebilir. Bu özellikle ağır astımı olan hastalar için önemlidir. COVID-19 öksürük ve nefes darlığı gibi astım atağını andıran semptomlarla ortaya çıkabilir. Ancak ateş, tat ve koku duyusunda azalma gibi semptomlar astım atağında pek görülmez ve bu semptomların varlığı SARS-CoV-2 enfeksiyonunu akla getirmelidir.

Soru 5. Oral steroid kullanımı için neler söylenebilir? Cevap: Oral steroidler şu an için COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde önerilmemektedir. Eğer hastanız astım atağı geçiriyor ise kişisel astım aksiyon planına uymalı ve eğer endike ise steroid kullanılmalıdır.

Soru 6. COVID-19 Ağır astım hastalarını nasıl etkiler? Cevap: Şu an ağır astımlıların COVID-19 enfeksiyonunda daha ağır komplikasyonlar geliştirme açısından artmış risk altında olduğuna dair kanıtlanmış veri yoktur. Kullanılan biyolojik ajanların immün sistemi baskıladığına dair kanıt olmadığından, biyolojik ajan kullanan hastaların tedavilerini bırakmaları önerilmez.

Sonuç olarak; astım varlığı ne COVID -19 enfeksiyonuna yakalanma ne de COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma durumunda komplikasyon geliştirme riskini artırmamaktadır. Yine astım tedavisinde kullanılan inhaler steroidlerin COVID -19 enfeksiyonuna yatkınlığı artırdığına dair veri yoktur. Erişkin astımlılara tedavilerini değiştirmemeleri ve aksatmamaları, olası bir alevlenme durumunda kişisel aksiyon planlarını uygulamaları önerilmelidir.

**Advice for Healthcare Professionals Treating People with Asthma (adults) in relation to COVID-19**  
[www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk) › covid-19 › bts (British Thoracic Society)

## COVID-19 epidemisi sürecinde ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı hastaların yönetimi üzerine uzman görüşleri

**Özetleyen:** Uz Dr Fatma Tokgöz Akyıl (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** COVID-19 salgınında küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanı ve tedavisine rehberlik etmek amacıyla, Çin'de ilgili derneklerde aktif rol alan hekimlere (göğüs hastalıkları, tıbbi onkoloji, göğüs cerrahisi, radyasyon onkolojisi ve akciğer kanseri önleme ve tedavisi ile uğraşan 192 uzman) uygulanan ağ-web anket yoluyla bir kılavuz hazırlanmıştır. Öneriler şu şekildedir: 1) Hastaneye yatırılması gerekmeyen ileri evre KHDAK hastaları ayaktan tedavi görmelidir. 2) Yatış gereken hastalar; COVID-19 ile enfekte iken antitümör tedavisi için hastaneye yatırılmamalıdır. Salgının erken evresinde, hastanelerde semptomu olmayan COVID-19 hastalarının yanlışlıkla kabul edilmesi sağlık personellerinde enfeksiyonlarına neden olmuş ve birçok onkoloji departmanının hizmeti durdurması veya reddetmesine neden olmuştur. 3) Hastane yatışı gereken hastalarda öykü ve semptomların sorgulamasına göre bir yol izlenmelidir. Epidemiyolojik bir geçmiş/ateş kliniği varsa rutin kan tetkikleri, toraks BT, 2019-nCoV testi önerilmektedir. COVID saptanması durumunda, etkili izolasyon ve koruma koşullarına sahip olan hastanelerde tedavi edilmesi önerilmektedir. 4) Şüpheli vakada COVID-19 enfeksiyonu dışlanırsa veya başta epidemiyolojik öykü yoksa; semptomların tümör kaynaklı mı, kemik iliği baskılanması, ilaca bağlı ishal, tümör lizisine bağlı ateş, diğer akciğer enfeksiyonları, kombine tümör ilaç tedavisinden mi kaynaklandığı araştırılmalıdır. 5) İleri evre KHDAK hastalarının tanı ve tedavisi için ilk aşamada en yakın tıbbi ünitenin uzmanlarıyla çevrimiçi görüşükten sonra tanı ve tedavi planı önermektedir (tıbbi üniteye/hastaneye yolculuk önerilmemektedir). 6) Genel prensip tedavi etkinliğinin toksisite ile dengelenmesidir. Stabil veya semptomsuz hastaların hastaneye gitmeyi geciktirmeleri; unstabil veya semptomlu olanların kişisel koruyucu önlemleri alarak hastaneye başvurmaları önerilmektedir. 7) Çevrimiçi tanı ve tedavi destek koşulları ülkenin çoğu bölgesinde hala yeterli olmadığı ve yalnızca belirli sorunları çözebileceği belirtilmiştir. Program danışmanlığı, iyileştirici etki ve advers reaksiyonların takibi için uygun olduğu, ilaveten bazı yerlerde çevrimiçi platformlar üzerinden elektronik reçeteler düzenlenebileceği, lojistik ve ilaç teslimi ayarlanabileceği ifade edilmiştir. 8) İleri evre KHDAK hastalarında başlanacak ilaç rejimleri ve spesifik ilaç önerilerinin yeni koronavirüs enfeksiyonu olan ileri evre KHDAK hastalarında COVID-19 tedavi kılavuzlarına göre izole edilmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir. 9) Hafif hastalarda vasküler moleküler hedefe yönelik tedaviye devam edilebileceği veya hastanın durumuna göre ara verilebileceği belirtilmiştir. Kemoterapi ve immunoterapi önerilmemektedir. 10) Ağır hastalarda, moleküler hedefe yönelik tedavi dahil tüm antitümör tedavilerin kesilmesi önerilmektedir. 11) COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen KHDAK hastalarında kansere yönelik tedavi moleküler hedefe yönelik tedavinin 2 veya 4 hafta sonrasında; immunoterapinin 4 veya 8 hafta sonrasında; kemoterapinin 4 hafta sonra başlanabileceği düşünülmüştür. 12) COVID-19 enfeksiyonu olmayan ileri evre KHDAK hastalarda geleneksel tedavi yapılabileceği, ancak ilaç reaksiyonlarının göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır. 13) Salgın sırasında COVID-19 ile ilaç advers reaksiyonu tanımlaması en çok immunoterapi için gerekli olduğu ifade edilmiştir. 14) Salgın sırasında, en az önerilen tedavi sırasıyla immunoterapi ve kemoterapi en çok önerilen moleküler hedefe yönelik tedavi olduğu, 15) Tüm hastalarda tedavi sırasında tam koruma gerekliliği belirtilmiştir. 16) Yan etkilerin hafif durumlar için çevrimiçi ağ üzerinden teşhis ve tedavi edilebileceği, üçüncü seviyenin üzerindeki advers reaksiyonların erken tanı ve tedavisinin çok önemli olduğu ve zamanında hastaneye yatış gerektiği önerilmektedir. Sonuç olarak; ileri evre KHDAK hasta yönetiminde; hastaların mümkün olduğunca ayaktan yönetimi, hastane yatışı gereken hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun dışlanması gereklidir. Kanser tedavisi altında iken COVID-19 enfeksiyonunun yönetiminde enfeksiyonun ağırlığına göre yol izlenmelidir. Salgın esnasında vasküler moleküler hedefe yönelik tedaviler en güvenilir kabul edilen gruptur.

Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 3;43(0):E031. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200221-00138. [Epub ahead of print]. 2020;43: DOI: 10.3760 / cma.j.cn112147-20200221-00138. (Expert recommendations on the management of patients with advanced non-small cell lung cancer during epidemic of COVID-19 (Trial version)). Çince aslından çeviren: Dr. Gökçen Ömeroğlu Şimşek <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183340.htm>

## COVID-19 ile Enfekte Bir Hastasının Operasyona İhtiyacı Olduğunda Ne Yapmalıyız: Cerrahi Öncesi, Cerrahi Sırası ve Cerrahi Sonrası Rehberi

**Özetleyen:** Dr. Öğr. Üyesi Selçuk Gürz (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD

**Özet:** COVID-19 enfeksiyonu şüpheli veya onaylanmış hastalarda hastaların girişinden taburcu olmalarına dek özel bir prosedür uygulanması gerekir. Ancak, COVID-19'un epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve yönetimi, en iyi uygulamalar ve halk sağlığı sonuçları üzerine odaklanan çalışmalar bulunmasına karşılık COVID-19 ile enfekte hastaların cerrahi girişim gereksinimi durumunda uygulanacak prosedürlere yönelik standart yöntem olmadığı için, buna uygun bir rehber oluşturulması amaçlanmıştır. Cerrahi hazırlık sürecinde, cerrahi sırasında ve cerrahiden sonra hastanın takip ve tedavisinde dikkat edilmesi ve uygulanması gereken hususlar belirlenmiştir. Bu özel dönemde cerrahi prosedürlerin minimal düzeylere çekilmesi gerektiği, malign olmayan hastalıkların ertelenmesi, malign olan hastalarda da multidisipliner tedavi yöntemlerinin öncelikli tercih edilmesi gerektiği, neoadjuvan tedavilerin uygulanması önerilmekte, NCCN rehberinde güçlü cerrahi önerilen hastalarda cerrahinin tercih edilmesinin uygun olacağı belirtilmiştir.

Uygulanması önerilen durumlar şu şekildedir: 1) Ön değerlendirme aşamasında özellikle genel temas kurallarının uygulandığı, Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen kişisel koruyucu ekipmanlar(KKE) ile cerrahi önü hazırlığın yapılması şarttır. KKE ile hastanın yanına gidilir. Anamnez ve muayene uzun tutulmamalı, mümkün olan en kısa sürede tamamlanmalıdır. Muayene sonrası KKE mutlak suretle değiştirilmelidir. 2) Ameliyat öncesinde COVID-19 enfeksiyonu tanısı konulan veya tanısı konulmadığı halde şiddetli şüphe duyulan hastalarda kontaminasyonu önlemek için tüm ameliyathane personelinin cerrahi elbiselerinin altına KKE giymeleri gereklidir. Bir cerrahi müdahaleyi yapmak için gerekli temel ekipmanlar özetle: Su geçirmez önlük, maske (N95 veya FFP2/FFP3 tipi), gözlük, yüz koruyucu bariyer, lateks eldiven, ve ayakların açık kalmasına engel olacak ayakkabı veya mümkünse steril edilebilir lastik çizme. Bunların üzerine standart steril cerrahi önlükler giyilmelidir. 3) Ameliyat sırasında alınacak önlemler bakımından; ameliyatlarda mutlak en az 5 Pa altı negatif basınçlı ameliyat odalarında gerçekleştirilmelidir. Cerrahinin konvansiyonel yöntemlerle veya minimal invaziv yöntemlerle yapılması yönünde farklı görüşler vardır. Konvansiyonel yöntemlerle cerrahi ekibin hastanın sıvı ve dokulara teması artarken, minimal invaziv yöntemlerle yapılan ameliyatlarda kullanılan gazın aerosol etkisi yada cerrahi duman ile oluşabilecek viral kontaminasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. 4) Ameliyat sonrası oda temizliği için dezenfeksiyon prosedürleri CAI Hongliu ve ark. tarafından hazırlanan "COVID-19 Önleme ve Tedavi El Kitabı"nda ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Gözle görülür kontaminasyonlar uzaklaştırıldıktan sonra, duvarlar ve zemin, aynı şekilde odada bulunan cisimlerde, 1000 mg/L klor içerikli dezenfektan ile en az 30 dk temizlenmelidir. Dezenfeksiyon en az 3 kez tekrarlanmalıdır. Plazma hava sterilizatörleri hava sterilizasyonu için kullanılabilir, yoksa 1 saat süreyle UV lamba kullanılmalıdır. COVID-19 hastanın <10 mL sıvılarının yüzeylere temas etmesi halinde klor içerikli dezenfektan 5000 mg/L oranında kullanılmalıdır. 10mL'den daha fazla sıvının temas etmesi halinde klorlu dezenfektan oranı 10000 mg/Lye kadar artırılmalıdır. 5) Yeniden kullanılabilir tıbbi cihazların dekontaminasyonu için; görünür kontaminasyon yoksa cihazı en az 30 dakika boyunca 1000 mg/L klor içeren dezenfektanda bekletin; görünür kontaminasyon varsa cihazı en az 30 dakika boyunca 5000 mg/L klor içeren dezenfektanda bekletin; kuruduktan sonra cihazları paketleyin, tamamen kapatın ve dezenfeksiyon merkezine gönderilmelidir. 6) Hastalar ameliyathanedan sonra negatif hava akımlı izole yoğun bakım ünitelerinde veya hastane protokollerine uygun izole odalarda takip ve tedavi edilmesi önerilmiştir. Hastalarda COVID-19 enfeksiyonu kanıtlanmamışsa, bu hastalarda spesifik tedavi verilmesine gerek yoktur. Tedavi diğer hastalara yapıldığı gibi uygulanmalıdır. Ancak hastalarda kanıtlanmış COVID-19 enfeksiyonu tanısı varsa, buna yönelik tedavi verilebilir. Sonuç olarak; COVID-19 enfeksiyonu olan veya şüpheli olgularda cerrahi öncesinde ve cerrahi sırasında KKE kullanımı sağlık çalışanı için mutlak önem arz eder. Cerrahi sonrası aynı koşullarda başka bir hastaya bulaş olmaması açısından önerilen antisepsi koşullarının sağlanması çok önemlidir. Postoperatif dönemde COVID-19 enfeksiyonu kanıtlanmış hastalarda Sağlık Bakanlığı güncel COVID-19 tedavi rehberine uygun tedavi planı uygulanmalıdır.

Kamer E, Çolak T. COVID-19 ile Enfekte Bir Hastasının Operasyona İhtiyacı Olduğunda Ne Yapmalıyız: Cerrahi Öncesi, Cerrahi Sırası ve Cerrahi Sonrası Rehberi. Turk J Colorectal Dis 2020;30:1-8. [http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_36547/turkishjcrd-0-1.pdf](http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_36547/turkishjcrd-0-1.pdf)

## Yeni coronavirus hastalığı salgını sırasında akciğer cerrahisi için ön öneriler

**Özetleyen:** Dr. Öğr. Ü. Selen Karaoğlanoğlu (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** Covid-19 salgınının kontrol altına alınabilmesi için ülke (Çin) bazında çeşitli önlemlerin alındığı, akciğerinde yer kaplayan lezyonu olan hastaların da bu süreçten olumsuz etkilenmeleri vurgulanmış ve bu hastaların yönetiminde bazı ön önerilerde bulunulmuştur. Öneriler şu şekildedir: 1.Hasta ve yakınlarının bulaşını önlemek amacıyla hasta refere edilecekse mümkün olan en yakın merkeze refere edilmesi önerilmektedir. 2.Ateş,öksürük,nefes darlığı gibi covid-19 benzeri şikayetleri olanların çekilen akciğer bilgisayarlı tomografilerinde (BT) yer kaplayan lezyon tespit edilirse doku tanısı amacıyla cerraha yönlendirilmesi önerilmektedir. 3. PET-BT veya perkütan biyopsi ile benign tespit edilen vakaların en erken 3 ay sonra olacak şekilde takibe alınması önerilmektedir. 4.PET-BT veya perkütan biyopsi ile malignite tespit edilirse ve lezyon santral yerleşimli ise salgın şartlarında bronkoskopi önerilmekte ve neoadjuvan kemoterapiye yönlendirilmesi önerilmektedir. Tedavi sonrasında hastalık stabil ise elektif cerrahi önerilmektedir. 5.Santral malign lezyonda eğer masif hemoptizi veya ciddi havayolu darlığı var ise lezyon tamamen çıkarılabilecek ise acil cerrahiye yönlendirilebileceği belirtilmiştir. 6. Salgın sırasında lezyon periferik ve 3 cm'den küçükse 1 ay sonra takip edilebileceği eğer % 20'den fazla progresyon saptanır ise cerrahi önerilebileceği, lezyonun 3 cm ve üzerinde olması durumunda ise cerrahi önerilmesi gerektiği belirtilmiştir. 7.Salgın sırasında tespit edilen buzlu cam nodülleri (Ground Glass Nodules(GGN)): Çapı 5 mm'den az olanlar en az 1 yıl sonra, 6-19 mm arasında olanlar 6 ay sonra, 20 mm ve üzerindeki en az 3 ay sonra BT ile takip edilmesi önerilmektedir.

Yeni coronavirus pnömonisinin pulmoner görüntüleme özelliklerinde akciğerlerde yer yer buzlu cama benzer değişiklikler olması nedeni ile, akciğerde yeni gelişen buzlu cama benzer nodüller veya akciğerlerdeki kitleleri yeni korona pnömonisinin akciğer değişikliklerinden ekarte etmek için en az 3 ay sonra takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Akciğerin elektif cerrahileri veya kesin akciğer kanseri tanısı olan hastaların veya > 3 cm çapında lezyonu olan ve akciğer kanseri olarak kabul edilen hastalarda klinik tanı dahil olmak üzere bu tür bir ameliyat yeni-korona pnömonisinin tamamen dışlanması sonrasında yapılmalıdır.

Enfeksiyonun dışlanması için yeni coronavirus testinin kullanılabileceği ve ameliyatın tek bir koşulda 14 günlük izolasyondan sonra gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Kan tetkikleri ve CRP'nin ameliyattan bir gün önce tekrar gözden geçirilmesi önerilir. Hastanın operasyonun güvenli olup olmadığını belirlemek için toraksın BT taramasının gözden geçirilmesi önerilmektedir. Peroperatif dönemde ateş varlığında (>37,3o C), standart yaklaşımın uygulanması, ateş 48 saatten uzun sürüyorsa yara yeri enfeksiyonu ve yaygın patojen enfeksiyonu gibi rutin ateş nedenleri dışlandıktan sonra coronavirus enfeksiyonu olasılığı değerlendirilmeli ve uygun tedaviverilmelidir. Çapraz enfeksiyonu önlemek için ameliyat sonrası hastalar için hastanede kalış süresinin en aza indirilmesi önerilmektedir. Epidemiyolojik temas öyküsü, klinik özellikler, CRP içeren biyokimyasal testler ve toraks BT kombinasyonu, akciğer cerrahisi öncesinde önemli değerlendirmelerdir, sınırlı süreli cerrahiden 2 hafta önce izolasyon ve gözlem yeni korona pnömonisi olasılığını daha da dışlayabilir. Sonuç olarak coronavirus salgını esnasında akciğer cerrahilerinden önce hastanın net bir şekilde değerlendirilmesi, benign düşünülen lezyonların en az 3 ay sonrasında takip edilmesi, malignite şüphesi olan lezyonlarda cerrahi yapılacak ise coronavirus enfeksiyonun varlığının mutlaka ekarte edilmesi gerektiği önerilmektedir.

**Li X, Liu M, Zhao Q, et al. Preliminary Recommendations for Lung Surgery during 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic Period. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2020 Mar 20;23(3):133-135. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.03.01. Orjinalinden çeviren: Dr. Gökçen Ömeroğlu Şimşek**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32077440>

# COVID-19 Pediatri



## Yeni Koronavirüs 2019 hastalığı olan çocuklarda laboratuvar anormallikleri (Editöre Mektup)

**Özetleyen:** Doç. Dr. Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu üyesi)  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

**Özet:** Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-2019) solunumsal ve sistemik hastalığa neden olup, küresel salgına doğru ilerlemeye devam etmektedir. Ancak, çocuklarda ve ergenlerde daha az COVID 2019 vakası görülmektedir. Ciddi Akut Solunum Sendromu (SARS) ve Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS) salgınlarında da benzer şekilde daha az çocuk hasta, yetişkinlere göre hafif semptomlar ve daha az hastane yatışı bildirilmiştir. Pediatrik vakaların %2,5'inde şiddetli hastalık görülmüş ve erişkinlere göre az mortalite bildirilmiştir. COVID 2019 ile ilgili literatürde çocuklar hakkındaki veriler kısıtlı olup çalışmaların çoğu Çince olarak yayınlanmıştır. Bu editöre mektup yazısında COVID 2019 olan çocuk ve ergenlerin laboratuvar bulgularının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. COVID 2019 salgınında 5 Mart 2020'ye kadar yayınlanmış olan 0-19 yaş arası, COVID 2019 tanısı kesinleşmiş, semptomatik veya asemptomatik çocuk ve ergen vaka raporları veya vaka serileri elektronik olarak taranmış ve laboratuvar verilerinin sunulduğu makaleler gözden geçirilmiştir. Toplam 1189 makaleden 66 çocuk hastayı içeren 12 makale çalışmaya dahil edilmiştir. Elde edilen bulgular şu şekildedir; hastaların yaşı 2 hafta ile 17 yıl arasında değişmekte ve % 54,5'i kız çocuklardan oluşmaktadır. COVID 2019 pozitif çocukların %72,7'si semptomatik ve % 53'ünde radyolojik anormallikler saptanmıştır. Hasta bulgularının özeti Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların %69,6'sının lökosit sayımı normal aralıkta iken; %15,2'sinde lökositoz ve %15,2'sinde lökopeni saptanmıştır. Hastaların çoğunun nötrofil sayısı normal iken, %4,6'sının yüksek ve %6'sının düşük bulunmuştur. Erişkin çalışmalarında artmış lökosit ve nötrofil sayılarının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak semptomatik 10 çocuk hastada lökosit veya nötrofil sayılarında anormallik olan üç olgunun sadece birinde pnömoni düşündürülen radyolojik değişiklikler saptanmıştır. Çalışmaların tümünde sadece iki bebekte lenfopeni bildirilmiştir. Çocuklarda belirgin lenfopeni saptanamamasının nedeni ağır olguların az görülmesi olabileceği düşünülmüştür. Erişkin çalışmalarında kritik hastaların %80'inde, hafif olguların %25'inde lenfopeni olduğunu bildirilmiş ve hastalığın seyri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Hem SARS hem de MERS'de, viral partikül kaynaklı sitoplazmik hasar ve apoptozis kombinasyonu nedeniyle lenfopeni belirgin bir özellik olarak bildirilmiştir. Lenfopeni çok küçük çocuklarda erişkinlere göre bağımsızlık sistemlerinin göreceli olarak olgunlaşmamış olması ve immün yanıtın farklı olması nedeniyle görülmeyebileceği şeklinde yorumlanmıştır. COVID 2019 ve SARS karşılaştırıldığında, lökosit değişiklikleri açısından önemli farklılıklar göze çarpmaktadır. Laboratuvarında doğrulanmış SARS tanılı 80 çocuğun % 47'sinde lökopeni, % 52'sinde nötropeni ve % 46'sında lenfopeni saptanmıştır. COVID 2019'daki değişken, tutarsız lökosit değişiklikleri ve SARS'daki daha tutarlı değişiklikler, çocukların her virüse farklı immünolojik yanıtlar verdiğini düşündürmüştür.

C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) sırasıyla olguların %13,6 ve %10,6'sında artmıştır. Yetişkinlerde, progresif hastalarda hem CRP hem de PCT'nin arttığı gözlenmiştir. Yetişkin COVID 2019 hastalarının meta-analizinde, PCT'nin ciddi enfeksiyon riskinde yaklaşık 5 kat artışla ilişkili olduğu gözlenmiştir (OR: 4.76).

Çalışmaya alınan hasta çocuklarda görülmesi de, yüksek PCT yoğun bakımdaki viral alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda, bakteriyel ko-enfeksiyonu kuvvetle düşündürmektedir. Ağır COVID 2019 tanısı alan 1 yaşındaki bir olgu, 6 günlük kusma ve ishal öyküsü ile başvurmuş ve takiben hızla pnömoni olmuştur. Belirgin lökosit değişikliği bulunmamasına rağmen, hastane yatışı sırasında doğal öldürücü (NK) hücre sayısı düşük ve CRP değerleri yüksek saptanmış, interlökin-6 (IL-6) yatışının 1-5. günlerinde önemli ölçüde artmış ve CRP değişikliklerine paralel seyretmiştir. Yazarlar, lökosit indekslerinin, hastanın küçük yaşı nedeniyle ağır seyirli yetişkinlerden farklı olduğunu ileri sürmüşlerdir. IL-6'nın çocuklarda diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarında da arttığı bildirilmektedir ve yüksek IL-6 seviyelerinin mekanik ventilasyon gerektiren şiddetli pnömoni olan 5 yaşın altındaki çocuklarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ağır COVID 2019 enfeksiyonu olan çocukların laboratuvar anormalliklerini ve potansiyel prognostik belirteçlerini değerlendirmek için daha çok yaygın ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Çalışmaların çoğunun vaka serisi olması ve laboratuvar değerleri arasında farkların bulunması gibi bazı sınırlılıklarından bahsedilmektedir. Sonuç olarak erişkinlerden farklı olarak, COVID 2019 saptanmış çocuklarda henüz tutarlı bir laboratuvar değişikliği belirlenmemiştir. Lenfosit sayısı ve CRP ciddi enfeksiyon ve PCT olası bakteriyel ko-enfeksiyon belirteci olarak izlenebilir. IL-6, şiddetli COVID 2019'da potansiyel bir prognostik gösterge olarak araştırılmalıdır.

**Henry BM, Lippia G, Plebania M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Doi: 10.1515/cclm-2020-0272), 16 Mart 2020. <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.pdf>**

Tablo 1. Dâhil edilen çalışmaların özellikleri

Özellikler	Cai et al.	Cai et al.	Chen et al.	Feng et al.	Wang et al.	Zeng et al.	Zhang et al.	Liu et al.	Kam et al.	Chan et al.	Zhang et al.	Zhao et al.
Yer	Çin	Çin	Çin	Çin	Çin	Çin	Çin	Çin	Singapur	Çin	Çin	Çin
Hasta sayısı	10	1	1	15	31	1	1	1	1	1	2	1
Yaş, aralık	Medyan 6 yaş (3ay-13y)	7 yaş	13 ay	12 yaş	Medyan 7 yaş (6ay-17y)	2 hafta	3 ay	7 yaş	6 ay	10 yaş	14 ay (okul)	13 yaş
Erkek %	40	100	100	33,3	48,4	100	0	100	100	100	0	100
Semptomatik %	100	100	100	20	87,1	100	100	100	0	0	100	100
Radyolojik bulgu %	40	100	100	60	43,2	100	100	100	0	100	10	100
Laboratuvar												
Lökosit	1%30, 1%10	1%100	1%100	1%46,7	1%6,7	---	---	---	1%100	---	1%100	---
Nötrofil	1%10, 1%30	NR	1%100	NR	1%4,5	NR	NR	---	1%100	---	NR	1%100
Lenfosit	1%30, 1%10	NR	---	NR	1%12,9	NR	NR	---	NR	---	NR	---
Trombosit	1%20, 1%10	1%100	---	NR	1%6,5	1%100	1%100	---	1%100	---	1%100	---
Hemoglobin	---	NR	1%100	NR	NR	---	---	NR	NR	---	---	---
CRP	1%30	1%100	1%100	NR	1%6,7	---	---	---	NR	---	1%50	---
PCT	---	---	1%100	---	NR, %3,2	---	1%100	---	NR	NR	NR	---
ESR	NR	NR	NR	NR	NR, %12,9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	---
Albumin	NR	NR	NR	NR	NR, %32,3	NR	NR	---	NR	---	NR	---
ALT	1%10	---	NR	NR	1%22	NR	NR	---	NR	---	---	---
AST	1%20	---	NR	NR	1%22	NR	NR	---	NR	---	1%100	---
Bilirubin	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	---	NR	---
Kreatinin	---	NR	1%100	NR	NR	NR	NR	---	NR	---	---	---
Kreatinin hızı	1%10	1%100	1%100	NR	1%12,9	NR	NR	1%100	NR	NR	NR	---
LDH	1%30	NR	NR	NR	NR, %12,9	NR	NR	1%100	NR	---	1%100	---
D-dimer	1%20	---	---	NR	1%6,5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	---
Üre	1%30	NR	1%100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	---	NR	---

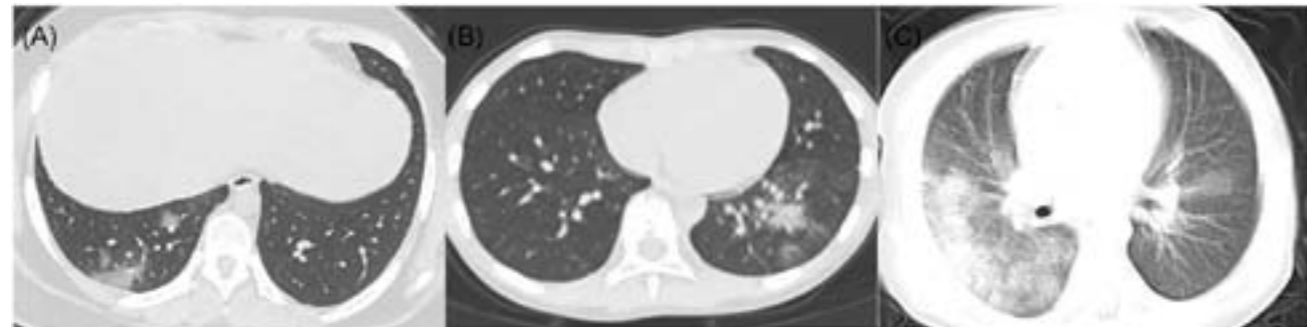
NR: Rapor edilmemiş

## COVID-19 enfeksiyonu tanılı pediatrik hastalarında klinik ve BT özellikleri: Erişkinlerden farklı noktaları

**Özetleyen:** Dr. Öğr. Üyesi Pınar Yıldız Gülhan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Özet:** Aralık 2019'dan beri, 2019 yeni koronavirüsün (COVID - 19) neden olduğu enfeksiyon ilk olarak Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da ortaya çıktı. Virüsün damlacık ve temas yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. 8 Şubat 2020'ye kadar, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından bildirilen verilere göre COVID - 19 enfeksiyonu olan 37 251 vaka Çin'de bildirildi. COVID - 19 enfeksiyon salgınının ilk günlerinde pediatrik hastalar oldukça nadirdi ve buna duyarlı olmadığı düşünülüyordu. Bununla birlikte, ailesel olarak ortaya çıkmasıyla birlikte, COVID - 19 enfeksiyonu tanısı alan çocuklarda ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu çalışmanın amacı; 2019 yeni koronavirüs (COVID - 19) enfeksiyonu olan pediatrik hastalarda klinik, laboratuvar ve göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) özelliklerinin yetişkinlerden farklarını tartışmaktır. Çalışmanın yönteminde; Wuhan Çocuk Hastanesinde 23 Ocak-8 Şubat tarihleri arasında faringeal sürüntü ile COVID - 19 nükleik asit testi ile doğrulanan COVID - 19 enfeksiyonu olan 20 pediatrik hasta çalışmaya dahil edilmiş, tüm olgulara toraks BT uygulanmıştır. Yaşları %85'i 6 yaşın altında idi ve %65'i kız çocuklardan oluşmaktaydı. Ateş ve öksürük en sık saptanan semptomlardı (Tablo 1). Laboratuvar bulgusu olarak; Beyaz kan sayısı 14 olguda (14/20,% 70) normal, 4 olguda azalmış (4/20,% 20) ve 2 olguda artmış (2/20,% 10); 7 olguda (7/20,% 35) lenfosit yüzdesi azalmış ve 3 olguda (3/20,% 15) artmış olup, alanin aminotransferazın 5 vakada (5/20,% 25); kreatin kinazın - MB 15 vakada (15/20,% 75); C - reaktif proteinin (CRP) 9 vakada (9/20,% 45); ve prokalsitoninin (PCT) 16 vakada arttığı (16/20,% 80) saptanmıştır. Dokuz hastanın influenza virüsleri A ve B, mikoplazma, respiratory sinsityal virüsü ve sitomegalovirüs gibi diğer patojenlerle (9/20,% 45) birlikte enfekte olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, dört olguda anormal elektrokardiyogram bulguları bildirilmiştir. İki hastada atriyal septal defekt cerrahisi öyküsü ve bir önceki viral ensefalit sekeli olarak epilepsisi olan bir hastanın mevcut olduğu belirtilmiştir. Hastaların hepsine gelişte toraks BT çekildiği ve tamamında subplevral bulguların olduğu, %60'ında buzlu cam opasiteleri, %50'sinde halo bulgusu olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Onsekiz hastanın taburcu edildiği, 2 hastanın halen gözlem amaçlı hastane yatışının devam ettiği bildirilmiştir. Sonuç olarak; bu çalışmada, yetişkin hastalarda yaygın olmayan koenfeksiyon kanıtları olsun ya da olmasın, prokalsitoninin %80 oranında artmış olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın yazarlarının koenfeksiyon oranını yüksek bulmalarını belirtmeleri, pediatrik hastalarda rutin antibakteriyel tedavinin değerlendirilmesi gerektiği sonucunu düşündürmüştür. İlaveten, pediatrik vakaların çoğunun hafif klinik seyir göstermesi nedeni ile düz göğüs röntgeninin lezyonları veya ayrıntılı özellikleri göstermekte başarısız olduğu ve yanlış tanı veya kaçırılmış tanıya yol açtığı belirtilmiştir. Çocuklarda COVID - 19 virüs pnömonisinin genellikle hafif seyirli olduğu ve toraks BT'nin akciğer lezyonlarının değişikliklerini takip etmek ve değerlendirmek için etkili bir araç olarak subplevral zemin-buzlu cam opasitelerinde ve çevre halo ile konsolidasyonlarda karakteristik değişiklikler gösterebileceği vurgulanmıştır. Faringeal sürüntü örneklerinden COVID - 19 nükleik asit testinin pozitif oranının yüksek olmaması durumunda, BT ile lezyonların erken tespitinin pediatrik hastalar için erken tedaviye olanak sağlayabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, COVID - 19 pnömoni tanısının özellikle diğer patojenlerle koenfeksiyon durumunda sadece BT görüntülemeyle yeterli olmayacağı, bu nedenle erken toraks BT taraması ve takip, eklenen ikincil patojen tespiti ile birlikte, çocuklarda uygulanabilir bir klinik protokoldür.

Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *Pediatr Pulmonol.* 2020;10.1002/ppul.24718. doi:10.1002/ppul.24718. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.24718>



Resim 1. Halo işareti, buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon

## Koronavirüs hastalığı (COVID-19) ve yenidoğan: Yenidoğan uzmanları neleri bilmelidir?

**Özetleyen:** Doç. Dr Nagehan Emiralioğlu (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları

**Özet:** Farklı yaş gruplarının SARS-CoV-2'ye hassas olduğu bilinmektedir. Yenidoğanlarda da Coronavirüs hastalığı (COVID-19) tanımlandığından yenidoğan uzmanlarının enfekte anneden doğan bebekler ya da enfeksiyon saptanan evde doğan bebeklerle ilgili yönetim konusunda bilgi sahibi olmaları önemlidir. Coronavirüs hastalığında önemli bulaş şekli enfekte damlacıklar yoluyla olsa da direk temas, aerosollerin alınması, fekal oral yolla da bulaştığı bilinmektedir. Gebelikte anneden bebeğe vertikal yolla geçiş olduğu görüşü şüphelidir. Bunun en önemli örneği vertikal bulaşla hasta olan SARS veya MERS yenidoğan olgularının olmamasıdır. Ayrıca enfekte anneden doğan bebeklerin SARS-CoV-2 testi incelemesinde amniyon sıvısı, kord kanı, yenidoğanın boğaz sürüntü örneği, anne sütü örneklerinde virüse rastlanmaması bu bilgiyi desteklemektedir. SARS-CoV-2 çocuklarda ve yenidoğanlarda asemptomatik enfeksiyondan ciddi solunum sıkıntısına kadar giden farklı klinik tablolara yol açabilmektedir. Çocuklarda hastalığın seyri erişkinlere göre daha hafif seyirlidir. Ciddi solunum sıkıntısı altta yatan hastalığı olan çocuklarda beklenmektedir. Hastalığın en sık klinik semptomları ateş, halsizlik, kuru öksürük, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı olarak sıralanabilir. Karın ağrısı, kusma, ishal, karında hassasiyet daha az da olsa görülebilir. Çocuklarda C-reaktif protein düzeyi normal ya da hafif yüksektir, ALT düzeyi ve miyokard enzimleri sıklıkla normaldir. Asemptomatik enfekte olgularda akciğer görüntülemesi normaldir. Çocuklarda 16 Şubat 2020'ye kadar olan yayınlar incelendiğinde ölüm rapor edilmemiş; Coronavirüs hastalığı olan 3 yenidoğan bildirilmiştir.

- İlki 17 günlük ateş, öksürük, kusma ile başvuran ve evdeki hizmetçilerinde virüs saptanan, sonrasında annesinde virüs saptanan bir yenidoğan
- İkinci yenidoğan, annesi enfekte olan ve 5 günlükken ateş ile bulgu veren bir olgu
- Üçüncü yenidoğan ise annesi enfekte olan, semptomu olmayan ancak doğumdan 30 saat sonra viral nükleik asit testi pozitif saptanan bir olgu

Coronavirüs hastalığında (COVID 19) yenidoğan bebeklerde nefes almakta güçlük, kusma, öksürük ve ateş sık görülmektedir. Şu ana kadar tanı alan yenidoğan olgularının yaşamsal bulguları stabil olup, hiçbirinde acil durum gelişmemiştir. Kesin tanı veya şüpheli COVID 19 tanısı olan anneden doğan bebek ile yakın temasta olan, resüsitasyon yapan yenidoğan uzmanlarının koruyucu ekipman (bone, koruyucu eldiven, N95 maske, önlük gibi) kullanması gerekmektedir. Annenin SARS-CoV-2 pozitif gelmesi durumunda yenidoğan izole edilmeli ve SARS-CoV-2 testi yapılmalıdır. COVID 19 saptanan yenidoğanlar negatif basınçlı odalarda veya yüksek etkili partikülleri filtre eden hava filtreli odalarda izlenmelidir. Bu odalara ziyarete izin verilmemelidir. Tedavi erişkin klinik deneyimlerine bağlıdır. SARS-CoV-2 için spesifik bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Oksijen desteği, sıvı-elektrolit desteği gibi semptomatik ve destekleyici tedaviler uygulanmaktadır. Sıvı-elektrolit desteğinde pulmoner ödeme yol açma olasılığı nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Ciddi solunum sıkıntısı sendromu olan yenidoğanlarda yüksek doz pulmoner sürfaktan, inhale nitrik oksit, HFO (Yüksek frekanslı titreşimli ventilasyon) tedavisi, ECMO faydalı olabilir. ABD'de bir nükleozid analogu olan Remdesivir tedavisi sonrası kliniğinde düzelme olan bir olgu rapor edilmiştir, ancak ilaç etkinliği için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. MERS-CoV ve SARS-CoV'de uygulanan Interferon α2b nebulizasyonu, SARS-CoV-2'de de düşünülebilir. Bazı potansiyel ilaç kombinasyonları da (Sirolimus ve Daktinomisin; Merkaptopürin ve Melatonin; Toremfen ve Emodin) erişkinlerde araştırılma aşamasındadır. Ayrıca SARS-CoV-2'den iyileşmiş hastalardan elde edilen serumun SARS-CoV-2 enfeksiyonu için faydalı olduğu ve mortaliteyi azalttığı yönünde görüşler mevcuttur.

Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol.* 2020 Mar 1. doi: 10.1002/jmv.25740. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25740>

## Çocuklar COVID-19'a daha az mı duyarlıdır?

**Özetleyen:** Doç. Dr. Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

**Özet:** COVID-2019 enfeksiyonunun ağır seyrettiği olguların hepsinde pnömoni görülmektedir. Ancak bugüne kadar yayınlanan makalelerin hepsinde COVID-2019 enfeksiyonu çocuklarda daha az saptanmıştır. Chinese Centers for Diseases Control and Prevention'ın son raporuna göre 11 Şubat 2020'de tanısı kesinleşmiş toplam 44,672 COVID19 olgusu saptanmış ve bu hastaların 416'sının (% 0,9) 0-10 yaş aralığında, 549'unun (%1,2) 10-19 yaş aralığında olduğu görülmüştür. Çocuklarda daha az enfeksiyon görülmesinin nedenleri COVID-19 patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Olası nedenlerden biri çocukların dış ortamda daha az zaman geçirmeleri ve daha az uluslararası seyahat etmeleridir. Böylece daha az virüs teması olabilir. Ancak zamanla hasta çocuk sıklığı artabilir ve pandemi başlangıcında daha az çocuğun hasta olması çocukların daha az duyarlı olduğunu kesin olarak göstermez. 1918 "İspanyol gribi" salgını sırasında, 65 yaşından büyük ve 15 yaşından küçük çocuklarda, önceki grip sezonuna kıyasla mortalitede artış olmamıştır. Bununla birlikte, 15-44 yaşlarındaki bireylerde yüksek ölüm oranları bildirilmiştir. Benzer şekilde, 2009 pandemik H1N1 influenza salgınının başlangıcında, şiddetli pnömonili hastalarda mortalite ve morbidite 5 ila 59 yaş aralığında yüksektir. Ayrıca bazı bulaşıcı hastalıkların seyrinin çocuklarda hafif olduğu bilinmektedir. Paralytik polionun bebeklerde adölesanlara göre daha az görüldüğü; benzer şekilde kızamıkçık enfeksiyonunun adölesan ve yetişkinlerde daha semptomatik ve sistemik bulgularla seyrettiği bilinmektedir. Şiddetli solunum sıkıntısı sendromunun (SARS) mortalitesi % 7-17 arasında değişmektedir. Altta yatan hastalığı olanlar ve 65 yaşından büyük olanlarında mortalite % 50'ye yükselmektedir. Bununla birlikte, çocuklarda veya 24 yaşından küçük erişkinlerde mortalite saptanmamıştır. Çocukların bazı bulaşıcı hastalıklara daha dirençli olmalarının nedenleri hala belirsizdir. İmmatür farelerin aksonal taşıma sistemlerindeki maturasyonel değişimlerin poliovirus felcine karşı koruyucu olabileceği bilinmektedir. Olası bir diğer neden çocuklarda daha aktif bir doğal savunma sisteminin olmasıdır. Yine çocuklarda eşlik eden hastalıklar erişkinlerden daha azdır. Yetişkinlerde daha güçlü immün yanıtların olması, aşırı immün yanıtların akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açmasına neden olabilir. Viral reseptörlerin dağılımı, olgunlaşması ve işleyişindeki farklılıklar yaşa bağlı insidans farkının olası bir nedeni olarak belirtilir. SARS virüsü, SARS-CoV-2 ve insan koronavirüs-NL63 (HCoV-NL63), insanlarda hücre reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE2) kullanır. Daha önceki çalışmalarda HCoV-NL63 enfeksiyonunun yetişkinlerde çocuklardan daha yaygın olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, çocukların SARS-CoV-2'ye karşı daha dirençli olabileceğini düşündürmektedir. Sıçan akciğerindeki ACE2 ekspresyonunun yaşla birlikte önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Ancak bu bulgu, çocukların COVID-19'a daha az duyarlılıkları ile tutarlı değildir. Bununla birlikte, çalışmalar ACE2'nin akciğerin koruyucu mekanizmalarında da rol oynadığını göstermektedir. Deneysel bir fare modelinde ve pediatrik hastalarda ACE2'nin viral solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen ciddi akciğer hasarına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. ACE2 ayrıca sepsis, asit aspirasyonu, SARS ve H5N1 enfeksiyonu ile tetiklenen ciddi akut akciğer hasarına karşı da koruma sağlar. Bu ilginç bulgular, çocukların COVID-19'a gerçekten daha az duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Altta yatan mekanizmaların aydınlatılması COVID-19 hastalarının tedavisine yardımcı olabilmek için önemlidir.

**Ping-Ing Leea, Ya-Li Hub, Po-Yen Chenc, et al. Are children less susceptible to COVID-19? Journal of Microbiology, Immunology and Infection (doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011), 25 Şubat 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300396?via%3Dihub>**

## Çocuklarda COVID-19: Pediatrik olguların başvuru özellikleri

**Özetleyen:** Doç. Dr. Nagehan Emiralioğlu (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları

**Özet:** 'Bu yazıda Dong ve arkadaşlarının 2000 çocuğu inceledikleri makale için yapılan yorumlar özetlenmiştir.' Çinden yayınlanan, 2000 çocuğun incelendiği şüpheli ya da kesin tanı COVID-19 serisinde virüsün pozitif saptandığı olguların %13'ünün asemptomatik enfeksiyonu olduğu görülmüştür. Semptomatik çocukların da %5'inde dispne veya hipoksemi bildirilmiştir, dispne ve hipoksemi gelişmiş olan bu grubun da %0.6'sı ARDS veya multiorgan yetmezliği tablosuna ilerlemiştir. Bu oranın erişkinlerden daha düşük olduğu belirtilmiştir. Okul öncesi çocuklar ve infantlarda büyük çocuklara göre ciddi klinik bulguların görülme riskinin daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Cruz ve arkadaşları bu çalışmadan şu sonuçları çıkarmışlardır; 1) Çocuklarda erişkinlere göre ciddi klinik seyir daha az görülmekle birlikte altta yatan hastalığı bulunan çocuklarda ciddi hastalık görülme riski daha fazladır. Küçük yaş, altta yatan akciğer hastalığı ve immün yetmezlikle giden durumlar çocuklarda daha ciddi klinik sonuçlarla ilişkilidir. 2) Coronavirüs olan çocukların üçte ikisinde diğer virüslerle koenfeksiyon bildirilmiştir. Bu durumun COVID-19 için de benzer olacağı düşünülmektedir. 3) Toplumsal virüs bulaşında çocuklar önemli rolü oynamaktadır. Veriler çocukların nazofaringeal taşıyıcılık da dahil olmak üzere daha çok üst solunum yolunda virüsü taşıdıklarını göstermiştir. Tanı sonrası virüsün gayta ile birkaç hafta süreli fekal yayılımı da olacağından özellikle tuvalet eğitimi almamış infantlar ve çocuklarda bulaş fekal-oral geçişle mümkün olabilmektedir. Nazal sekresyonlar ve gayta ile uzamış virüs yayılımı okulda, evde ve bakım evlerinde virüsün toplumsal yayılmasında etkiye sahiptir. COVID-19 dışı koronavirüslerin sağlıklı çocukların büyük bölümünde solunum yolu sekresyonlarında pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu durumun COVID-19 için de geçerli olacağı düşünülmektedir. Semptomatik kişilerde virüsün uzamış yayılımı ve asemptomatik kişilerdeki virüs atılımı; viral yayılmayı azaltmak için alınan halk sağlığı önlemlerini daha az etkili hale getirmektedir. 4) Virüsün anneden bebeğe vertikal geçişi şu ana kadar rapor edilmemiştir. Ancak viral enfeksiyonlar gebelikte daha ciddi seyretmekte ve gebelikteki akciğer hastalıkları fetüste olumsuz etkilere yol açabilmektedir. 5) Testlerin daha çok kişiye uygulanması ile hastalığın klinik spektrumu daha iyi tanımlanabilecek, hastalığın morbidite ve mortalite oranları tahmin edilecektir. 6) Birçok enfeksiyon hastalığı çocukları erişkinlerden farklı etkilediğinden; çocuklarda hastalığın yönetimi ve tedavi yaklaşımları COVID-19 için de farklı olacaktır.

**Cruz A, Zeichner S. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. Pediatrics. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0834. <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0834.full.pdf>**

## **Koronavirüs Hastalığı 19'un (COVID-19) enfekte annelerden yenidoğanlara vertikal geçişi: Bir derleme**

**Özetleyen:** Dr Tuğba Ramaslı Gürsoy (TTD Erken Kariyer Görev Grubu)  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

**Özet:** Viral pnömoni gebelikte önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gebelikte pnömoni, erken membran rüptürü, erken doğum, intrauterin ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği (İUBG) ve neonatal ölüme neden olabilmektedir. COVID-19'un gebeler ve bebekler (örn. abortus ve ölü doğum) üzerindeki etkisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Yenidoğanlarda gözlenen sonuçların anne enfeksiyonu ile ilişkili olup olmadığı net değildir. Önceki koronavirüslerden (SARS-CoV ve MERS-CoV) elde edilen veriler, gebelerin genel popülasyona oranla morbidite veya mortalite için risk altında olabileceğini düşündürmektedir. COVID-19 virüsünün anne sütünden geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak enfekte olmuş bir annenin emzirme sırasında virüsü damlacık yoluyla bulaştırabileceği bilinmektedir.

İranda enfekte üç anneden ikisinin doğumdan sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) nedeniyle öldüğü ve bebeklerde COVID-19 testlerinin negatif saptandığı bildirilmiştir. Çin'de Chen ve arkadaşları COVID-19 olan üç gebenin plasentasında ve yenidoğanların boğaz sürüntülerinde RT-PCR ile SARS-CoV-2 nükleik asidinin saptanmadığını göstermişlerdir. Geç gebelikte enfekte kadınların klinik özelliklerinin gebe olmayan hastalarinkine benzer olduğunu ve komplikasyon görülmediğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, COVID-19 olan dokuz gebenin klinik özelliklerinin enfekte olmayan kadınlara benzer olduğu ortaya konulmuştur. Dokuz canlı doğumdan hiçbirinde ciddi COVID-19 ya da ölüm görülmemiş ve yenidoğanlarda tüm örnekler negatif saptanmıştır. Bulgular, geç gebelikte enfekte olan annelerde vertikal bulaşmaya dair bir kanıt bulunmadığını desteklemektedir. Zhang ve arkadaşları sezaryen (C/S) ile doğum yapan COVID-19 olmayan 45 hasta ile COVID-19 olan 16 hastayı karşılaştırdıkları çalışmada iki grup arasında fetal distres, mekonyum boyalı amniyotik sıvı, erken doğum ve neonatal asfiksi açısından anlamlı fark saptamamış ve COVID-19 olan gebelerden doğan bebeklerin sonuçları negatif saptanmıştır. Gebeliğin 32-34. haftasından sonra C/S ile sonlandırılmasının, obstetrik cerrahi veya maternal komplikasyon riskini arttırmadığını, ancak maternal pnömoninin tedavisi ve rehabilitasyonu için faydalı olduğu saptanmıştır.

Benzer şekilde SARS-CoV'da da gebelik ve yenidoğanlarla ilgili farklı sonuçları olan az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda gebelikte komplikasyon riskinin arttığı, nadir de olsa ölüm görüldüğü ve SARS-CoV ile enfekte annelerden doğan bebeklere geçiş olmadığı gösterilmiştir.

Özetle gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemde COVID-19'un vertikal bulaşma prevalansı ve klinik özellikleri hakkında sınırlı kanıt bulunmaktadır. Halen enfekte olmuş gebelerden fetüslerine intrauterin vertikal COVID-19 bulaştığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, enfekte gebeler daha ciddi solunum yolu komplikasyonları için yüksek risk altında olabilir. Enfekte bir annenin, emzirme sırasında COVID-19 virüsünü damlacık yoluyla bulaştırabileceği iyi bilinmektedir. Bu nedenle, COVID-19 pozitif olduğu bilinen veya şüphelenilen anneler emzirme sırasında standart önlemler ve temas önlemlerine uymalıdır.

**Mojgan Karimi-Zarchi, Hossein Neamatzadeh, Seyed Alireza Dastgheib, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review, Fetal and Pediatric Pathology, DOI: 10.1080/15513815.2020.1747120.**

<https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120>

# **COVID-19 Tanısı**



## Şüpheli veya Doğrulanmış COVID-19 İnfeksiyonu Hastalarında Bronkoskopi Kullanımı ve Solunumsal Örnek Toplanmasına İlişkin Amerikan Bronkoloji ve Girişimsel Pulmonoloji Derneği (AABIP) Açıklaması

**Özetleyen:** Dr. Öğr. Üyesi Feride Marım (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD

**Özet:** Covid-19 enfeksiyonunun küresel yayılımı ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki doğrulanmış Covid-19 hastalarının sayısının giderek artması üzerine şüpheli ve doğrulanmış hastalarda bronkoskopinin etkili ve güvenli kullanımına yönelik AABIP bu açıklamayı düzenlemiştir. Amaç; hastaların, sağlık ekibinin ve genel olarak toplumun güvenliğini sağlamaktır. Bu belgede Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) önerileri ve AABIP Covid-19 Görev Grubu uzman görüşleri temel alınmıştır. Şüpheli hastalarda solunum örneklerinin toplanması için genel öneriler şunlardır: 1) Şüpheli hastalardan semptomların başlama zamanı gözetilmeksizin örnek alınması önerilmektedir. Üst solunum yollarından alınan orofarengeal ve nazofarengeal sürüntü örnekleri öncelikle tercih edilen yöntemlerdir. İndükte balgam alınması önerilmez. 2) Bronkoskopi en az sayıda personelle, sadece entübe hastalarda, üst solunum yolu örnekleri negatifse ve klinik yönetimi önemli ölçüde değiştirecek başka tanılar düşünülüyorsa, çok kısıtlı olarak yapılmalıdır. Entübe hastalardan trakeal aspirat ve bronkoskopik olmayan bronkoalveoler lavaj örnekleri de alınabilir. İşlem için solunum ve temas izolasyonuna yönelik tüm önlemler alınmalıdır. İnfluenza ve solunumsal sinsityal virüs (RSV) başta olmak üzere diğer etkenler de mutlaka tanıda değerlendirilmelidir. 3) Şüpheli ve doğrulanmış hastalarda bronkoskopi negatif basınçlı odalarda yapılmalıdır. Tüm personel elektrikli hava temizleyici solunum maskeleri veya N95 maske, göz koruması, elbise ve eldiven başta olmak üzere kişisel koruyucu ekipman kullanmalıdır. Tüm koruyucu ekipmanlar ve tek kullanımlık cihazlar kurallara uygun şekilde takılmalı ve çıkarılmalıdır. Öncelikle tek kullanımlık bronkoskoplar kullanılmalı, tekrar kullanılabilir bronkoskoplar içinse standart yüksek seviye dezenfeksiyon işlemleri uygulanmalıdır. Elektif bronkoskopilerde riskli seyahat öyküsü ve ateş gibi semptom sorgulaması yapılmalıdır. Seyahat öyküsü olanlarda işlem ertelenmelidir. Semptomu olan hastalarda semptomlar gerilemeye kadar ya da test negatif çıkana kadar bronkoskopi ertelenmelidir. Eğer ertelenemiyorsa şüpheli hastaya yaklaşıma benzer önlemler alınarak bronkoskopi yapılmalıdır. Yüksek Covid-19 prevalansı olan toplumlarda ise asemptomatik hastalara yapılan elektif bronkoskopilerin de negatif basınçlı odada ya da izolasyon odalarında N95 maske, göz koruyucu ve uygun kişisel koruyucu ekipmanlarla yapılması önerilmektedir. Bronkoskopistler işlem prosedürleri ve korunma tedbirleri açısından yerel enfeksiyon kontrol komitelerinden fikir almalıdır. Olası yaşanabilecek N95 maske sıkıntısı göz önünde bulundurularak gereksiz kullanım önlenmelidir. Yetersizlik halinde N95 maskelerin sınırlı olarak yeniden kullanımı tavsiye edilmiştir. AABIP; gerek hastalığın yayılımını azaltmak, gerek sağlık hizmeti iş gücünü ve hastane kaynaklarını korumak adına acil olmayan bronkoskopilerin Mayıs 2020'ye kadar ertelenmesini önermektedir. Tıbbi gerekliliğin aciliyeti bronkoskopist tarafından iyi değerlendirilmelidir. Kapsamlı ve her hasta için genelleştirilebilir olmamakla birlikte bronkoskopilerin aciliyet durumu üzerine rehber olabilecek bir tablo belirlenmiştir: 'Acil bronkoskopi (Yaşamı tehdit eden durumlar)': Ağır-orta semptomatik trakeal veya bronşiyal darlık, semptomatik santral hava yolu obstrüksiyonu (endotrakeal-endobronşiyal kitle ya da mukus tıkaçı), masif hemoptizi, yer değiştirmiş stent varlığı olarak sınıflandırılmıştır. 'Acil bronkoskopi (Yaşamı tehdit etmeyen durumlar)': Kanseri şüpheli kitle, kanser şüpheli mediastinal ya da hiler lenfadenopati, total akciğer lavajı, yabancı cisim aspirasyonu, hafif-orta hemoptizi, immünsüprese hastalarda şüpheli akciğer enfeksiyonu varlığını kapsamaktadır. 'Acil olmayan bronkoskopi': Hafif trakeal veya bronşiyal darlık, mukus temizleme, acil tedaviye ihtiyaç duymayan yüksek sarkoidoz şüphesi, kronik interstisyel akciğer hastalığı, kronik enfeksiyon tanısı (MAI), kronik öksürük, trakeobronkomalazi değerlendirmesi, bronşiyal termoplasti, bronkoskopik volüm küçültücü işlemleri kapsamaktadır. Sonuç olarak; şüpheli Covid-19 hastalarında bronkoskopi kısmen kontrendikedir. Tanı amaçlı daha az invaziv testlerle doğrulama yapılamıyorsa bronkoskopi önerilebilir. Acil fleksibl/rijit bronkoskopi, sadece hasta yönetimini değiştirecek alternatif tanı olasılığı ve hayat kurtarıcı müdahale gereksinimi varsa yapılabilir. Acil olmayan bronkoskopiler Covid-19 tanısı dışlanana ya da hasta tam olarak iyileşene kadar ertelenmelidir.

**Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection <https://aabronchology.org/wp-content/uploads/2020/03/2020-AABIP-Statement-on-Bronchoscopy-COVID.GAE-updated-Version.pdf>**

## Çin'deki COVID-19 olgularında Toraks BT ile RT-PCR Testinin korelasyonu: 1014 olgunun raporu

**Özetleyen:** Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyıl (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** Wuhan şehrinde, 6 Ocak- 6 Şubat 2020 arasında COVID-19 tanılı 1014 hastada boğaz sürüntüsünden elde edilen reverse-transcription polimerase chain reaction (RT-PCR) ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'nin başvuru ve takiplerdeki tanısal performansı retrospektif olarak araştırılmıştır. RT-PCR testleri ilk 3. gün ve öncesinde doğrulama için; dördüncü gün ve sonrasında ise konversiyonun değerlendirilmesi amacı ile (pozitiften negatife/negatiftan pozitif) yenilenmiştir. Toraks BT görüntüleri iki radyolog tarafından bağımsız olarak değerlendirilip negatif veya pozitif olarak sınıflanmıştır. Önceki çalışmalarda belirtildiği üzere; buzlu cam opasiteleri, mulifokal yamalı konsolidasyon ve/veya periferik dağılımlı interstisyel değişiklikler COVID için tipik kabul edilmiştir. RT-PCR negatif vakalarda Toraks BT bulguları klinik bulgular eşliğinde sınıflandırılmıştır; ateş, öksürük, halsizlik ve/veya nefes darlığı gibi klinik belirtilerin yanında kısa sürede tipik radyolojik progresyon veya düzelme varlığında 'yüksek olasılıklı vaka', tipik klinik semptomların varlığında ilk Toraks BT'de tipik bulgular ve takipte stabil seyirli radyolojik bulgular veya takipte yeni Toraks BT çekilmemiş hastalar 'olası vaka', tipik klinik semptom olmadan yalnızca Toraks BT'de COVID ile uyumlu bulguların varlığında ise 'belirsiz (uncertain) vaka' olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 51±15 olup %46'sını erkekler oluşturmuştur. Tüm hastalarda bakılan RT-PCR %59 (601 hasta) oranda pozitif saptanmıştır. Toraks BT bulguları hastaların %88'inde tanısal olup bunların %90'ında bilateral tutulum, %50'sinde konsolidasyon ve %46'sında buzlu cam opasiteleri mevcuttu. RT-PCR pozitif olan vakalarda Toraks BT'nin duyarlılığı %97 olarak saptanmıştır.

Çalışmada tüm vakalarda 60 yaş ve üzerinde Toraks BT'nin pozitif prediktif değeri ve doğruluğu daha yüksek iken (p=0.001 ve p=0.009), kadınlarda spesifitesi ve negatif prediktif değeri daha yüksek bulunmuştur (p=0.009 ve p=0.04). İlk çekilen Toraks BT bulguları normal olan 21 hastanın RT-PCR testi pozitif saptanmıştır, bu 21 vakanın yaş ortalaması 46±24 olup %57'sinin erkek olduğu saptanmıştır. Öte yandan RT-PCR testleri negatif olup tipik radyolojik bulguya sahip olan yaş ortalamaları 47±14 olan ve %48'i erkek cinsiyetin oluşturduğu 308 hastanın %48'i yüksek klinik olasılıklı, %33'ü olası, %19'u ise belirsiz vaka olarak sınıflandırılmıştır. RT-PCR'in konversiyonunun (>3 gün) değerlendirildiği 258 hastada; ilk testin negatife pozitif dönüşü ortalaması 5.1 ± 1.5 (4-8 günde), pozitif olanların da 3 günden sonra negatife dönüşü ortalaması 6.9 ± 2.3 gün (4-15 gün, median 7 gün) sonra gerçekleşmiştir. RT-PCR negatiftan pozitif dönen hastaların ilk radyolojilerinin %60'ı tipik COVID iken; median 8 günde (0-21 gün) çekilen seri BT görüntüleri %93 oranda tipik bulguları yakalamıştır. RT-PCR pozitiften negatife dönen hastaların %42'sinde RT-PCR negatife dönmeden önce radyolojik regresyon izlenmiştir. Yalnız %3,5 oranda RT-PCR negatife dönerken BT'de progresyon saptanmıştır.

Sonuç olarak; RT-PCR hastane yatışı ve izolasyonu için önemli rolü olsa da; düşük sensitivitesi ve zaman gerektirmesi nedeniyle hastalığın kontrolünde yetersiz kalmaktadır. COVID-19 tanısında toraks BT'nin sensitivitesi özellikle seri çekilen BT görüntüleri ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça yüksektir ve RT-PCR negatif hastaların %93'ünü daha erken yakalama şansı sağlar. Negatif RT-PCR testi olanlarda temas öyküsü, klinik bulgular ve görüntüleme bulguları COVID-19 tanısında daha sensitif kabul edilmelidir.

**Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology, In Press (2020;xx:xx). <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020200642>**

# COVID-19 Tedavisi

## Ağır COVID-19 Tanısı İle Hastaneye Yatırılan Erişkin Hastalarda Lopinavir-Ritonavir'in Klinik Çalışması

**Özetleyen:** Arş. Gör. Dr. Selin Çakmakçı (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları A.D.

**Özet:** COVID-19'un spektrumu hafif, kendi kendini sınırlayan solunum yolu hastalığından ciddi progresif pnömoniye, multiorgan yetmezliğine ve ölüme kadar değişmektedir. Korona virüs enfeksiyonları için günümüze kadar kullanılmış herhangi bir spesifik terapötik ajan bulunmamaktadır. 2003 yılında SARS etkeni olan SARS-CoV'un ortaya çıkmasından sonra, onaylı ilaç taramasında; HIV tip 1 aspartat proteaz inhibitörü olan 'Lopinavir'in' SARS-CoV'ye karşı in-vitro inhibitör etkinliği tespit edilmiştir. Ritonavir, sitokrom P450'nin inhibisyonu aracılığıyla plazma yarı ömrünü arttırmak için Lopinavir ile birleştirilir. Benzer şekilde, Lopinavirin, hem in vitro hem de bir hayvan modelinde, MERS-CoV'a karşı aktivitesi olduğu saptanmıştır. Vaka sunumlarında, Lopinavir-Ritonavirin, Ribavirin ve interferon alfa ile kombinasyonu virolojik temizlenme ve sağkalım ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, insanlarda bu yaklaşımın etkinliği hakkında ikna edici veriler mevcut değildir [MERS için klinik bir çalışma (rekombinant interferon beta-1b ile) hala devam etmektedir (ClinicalTrials.gov numarası, NCT02845843)]. SARS-CoV-2'nin neden olduğu ciddi hastalıkların tedavisinde kanıtlanmış herhangi bir ajan bulunmamaktadır. Bu çalışma, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda oral Lopinavir-Ritonavirin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek için COVID-19 ile hastaneye yatırılan erişkin hastalarda randomize, kontrollü, açık etiketli olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya,  $\geq 18$  yaş erkek ve gebe olmayan kadın, kesin SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanılı (RT-PCR pozitif bir tanı örneği varsa),  $SpO_2 \leq 94$  veya  $PaO_2/FiO_2$  oranı  $< 300$  mmHg olan, hastaneye yatırılmış yetişkin hastalar alınmıştır. Araştırmacının hastanın çalışmaya katılımının hastanın yararına olmadığını düşünmesi, protokolün güvenli bir şekilde izlenmesine izin vermeyecek herhangi bir durumun varlığı, bilinen herhangi bir alerji veya Lopinavir-Ritonavire karşı aşırı duyarlılık, bilinen ciddi akciğer hastalığı (ör. ALT-AST  $> 5 \times$  normalin üst sınırı, siroz), Lopinavir-Ritonavir ile kontrendike olan değiştirilemeyen ilaçların kullanımı, hamilelik veya emzirme ya da bilinen HIV enfeksiyonu (diğer antiretrovirallerle birleştirilmeden kullanılırsa lopinavir-ritonavire karşı direnç gelişimi hakkındaki endişeler nedeniyle) gibi durumlarda ise hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yutamayan hastalara nazogastrik tüp yoluyla lopinavir-ritonavir verilmiştir. Hastalar, sadece standart bakım (SB) ve standart bakıma ek olarak Lopinavir-Ritonavir (SB+LR) 14 gün boyunca günde iki kez (sırasıyla 400 mg ve 100 mg) almak üzere rastgele 1: 1 oranında atanmıştır. Birincil sonlanım noktası, hangisinin önce gerçekleştiğine bağlı olarak, randomizasyondan yedi kategoride sıralı ölçekte iki noktanın iyileştirilmesine veya hastaneden taburcu olmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan klinik iyileşme süresi olarak belirlenmiştir. Laboratuvarında doğrulanmış (RT-PCR pozitif) SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan toplam 199 hastaya randomizasyon yapılmıştır; 99'u SB+LR grubuna ve 100'ü SB grubuna atanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 58 ( [IQR], 49-68 yaş) ve hastaların % 60,3'ü erkek idi. Birincil sonlanım noktası olarak, SB+LR grubu ve SB grubu arasında klinik iyileşme süresinde bir fark bulunmamıştır. (klinik iyileşme için Hazard oranı, 1.24; % 95 güven aralığı [CI], 0.90 - 1.72). İkincil sonlanım noktası olarak, SB+LR grubundaki hastalar, YBÜ'nde SB grubundaki hastalara göre daha kısa süre kalmıştır (medyan, 6 güne karşı 11 gün; fark, -5 gün; % 95 CI, -9 - 0 ) ve randomizasyondan hastanenin taburcu edilmesine kadar geçen süre sayısal olarak daha kısa bulunmuştur (medyan, 12 güne karşı 14 gün; fark, 1 gün; % 95 GA, 0 ila 3). 14. günde klinik iyileşme gösteren hastaların yüzdesi SB+LR grubunda, SB grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (% 45.5'e karşı % 30.0; fark, 15.5 yüzde puan; % 95 GA, 2.2 - 28.8). 28. günde mortalite SB+LR grubunda ve SB grubunda benzer bulunmuştur (% 19.2'ye karşı % 25.0; fark, -5.8 yüzde puan; % 95 CI, -17.3 - 5.7). Çeşitli zaman noktalarında saptanabilir viral RNA'lı hastaların yüzdeleri de benzer bulunmuştur. Modifiye ITT analizinde, SB+LR grubunda, SB grubunda gözlenen 1 gün daha kısa medyan klinik iyileşme süresi görülmüştür (Hazard oranı, 1.39; % 95 CI, 1.00-1.91). Oksijen tedavisinin süresi gibi, hastaneye yatış süresi ve randomizasyondan ölüme kadar geçen süre gibi diğer sonuçlar için anlamlı fark bulunmamıştır. GİS yan etkileri, SB+LR grubunda daha yaygın, ancak ciddi yan etkiler ise SB grubunda daha yaygın bulunmuştur (Ciddi yan etki; hepatit, pankreatit, daha şiddetli deri döküntüleri, QT uzaması). Lopinavir-Ritonavir tedavisi yan etkiler nedeniyle 13 hastada (% 13.8) erken kesilmiştir. Sonuç olarak şiddetli COVID-19 olan hastanede yatan erişkin hastalarda, standart bakımın ötesinde Lopinavir-Ritonavir tedavisi ile herhangi bir fayda gözlenmemiştir. Şiddetli hastalığı olan hastalarda gelecekteki çalışmalar, tedavi faydası olasılığını doğrulamaya veya dışlamaya yardımcı olabilir.

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *Engl J Med.* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>

## COVID 19 ve Ozon Tedavisi (Ver 1.4)

**Özetleyen:** Uzm. Dr. Tuba Çiftçi Küsbeci, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Yozgat Şehir Hastanesi

**Özet:** SARS-CoV2'nin inkübasyon süresi ortalama 5 gün olsa da 14 güne kadar ulaşabildiği bilinmektedir. Enfekte hastaların klinik seyrinin farklı olduğu ve özellikle altta yatan akciğer hastalığı olan ve ileri yaştaki hastaların hızlı progresyon göstererek on gün içinde kaybedilebildiği izlenmiştir. Birçok vaka ilk 5 gün içinde giderek kötüleşen bir kataral sendrom yaşadıkten sonra tıbbi yardım istemekte ve 20 güne kadar uzayan hastane yatışı, bunların %10 kadarında da yoğun bakım tedavisi gerekebilmektedir. Prognoz yaş ve eşlik eden diğer hastalıklarla ilişkilidir. Bu çalışmada ozon tedavisinin bu hastalardaki yeri özetlenmiştir. Ozonun in vivo etkileri şu şekildedir: 1) Ozon, periferik vazodilatasyon yoluyla akciğer ve periferik doku oksijenlenmesini ve gaz değişimini sağlar. 2) Ozon NRF2 (nuclear factor erythroid 2)'yi modüle eder. Bu modülasyonla, inflamme dokuların normal işleyişini düzeltmeye ve plazma interlökinlerinin miktarını azaltmaya katkıda bulunur. Ozon uygulama yolları: Çin'de korona epidemisinde üç hastanede uygulanan basit bir protokol bulunmaktadır: 1) İndirekt Endovenöz uygulama (MAHT) (Major Auto HemoTherapy): 12 saat ara ile 14 gün boyunca 100 ml kan ve 100 ml 30 mcgr/ml konsantrasyonunda ozon ile uygulanır. Yatan hastalarda her 12 saatte bir en az 14 gün boyunca; yoğun bakım hastalarında hastalar iyileşmeye başlayana kadar her 8 saatte bir; daha sonra taburcu olana kadar her 12 saatte bir uygulanır. 2) Rektal Insufflasyon: Eğer damar içi uygulanamıyorsa, yine 30 mcgr/ml konsantrasyonunda ozon gazı, birinci gün 100 ml, ikinci gün 150 ml, üçüncü günden on dördüncü güne dek 200 ml olarak verilebilir. Bu uygulama yine normal hastalara 12 saatte bir ve 14 gün boyunca, yoğun bakımdakilere 8 saat ara ile yapılmalıdır.

Ozon etkisine yardımcı olmak için, zorunlu olmasa da, ozon tedavisi sırasında C vitamini ve glutatyon kullanılabilir. Vitamin C: Ozon tedavisinden en az 6 saat sonra 12 saat ara ile 3 gr verilebilir. İtalya ve İspanya'daki standart protokolle hastalara 12 saat ara ile 1 gr iv verilmektedir. Glutatyon: Ozon tedavisinden en az 6 saat sonra 12 saat ara ile 600 mg verilebilir. Sonuç olarak; ozon akciğer havalanmasına katkıda bulunup solunum fonksiyonlarını artırır ve NRF2 üzerinden yaptığı modülasyonla da interlökin fırtınasını azaltır. Bu nedenlerle ozon tedavisi Covid-19 tedavisi için destek tedavi olarak tercih edilebilir.

**Prof. José Baeza-Noci WFOT (World Federation of Ozone Therapy) Vice-President**

## Covid-19 Hastalarında Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistem İnhibitörleri

**Özetleyen:** Dr. Öğr. Üyesi Feride Marım, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD.

**Özet:** Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) vazoaktif peptidlerin önemli bir kaskadı olup, insan fizyolojisinde anahtar noktaları düzenlemektedir. Angiotensin-converting enzim 2 (ACE2) RAAS aktivasyonunu fizyolojik olarak engeller. Ayrıca 2002-2004 yılları arasında epidemiyeye neden olan severe acute respiratory syndrome coronavirus 1 (Sars-Cov-1) ve günümüzde coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemisine neden olan Sars-Cov-2 virüsleri ile RAAS arasında arayüz konumundadır, çünkü Sars virüsleri için reseptör görevi görmektedir. Bu ilişki nedeniyle, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) gibi RAAS inhibitörlerinin ACE2 üzerindeki etkilerinin, Covid-19 pandemisinin virulansında etkili olup olmadığı ise ciddi kaygı uyandırmaktadır. Dünya çapında çok yaygın kullanılan bu ilaçların Covid-19 hastalarındaki kullanımına yönelik acil rehberlere ihtiyaç vardır. Çin'de yayınlanan vaka serilerinde Covid-19 hastalarında en sık görülen komorbid hastalığın hipertansiyon olduğu dikkati çekmiştir. Hipertansiyon başta olmak üzere komorbid hastalıklar ağır hastalık seyri, yoğun bakıma yatış, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm riskiyle yakın ilişkilidir. En önemli risk ise ileri yaştır.

ACE2 anjiyotensin II'yi, anjiyotensin (1-7) türevlerine dönüştürerek; vazokonstriksiyon, sodyum retansiyonu ve fibrozis gibi etkilerini antagonize eden bir enzimdir. En sık böbrekler, kalp ve Sars-Cov-2 için öncelikli hedef noktası olan ve en büyük hasarın görüldüğü akciğerdeki alveoler epitel hücrelerinden ekspresyon edilir. ACE inhibitörleri ve ARB'lerin, ACE2'nin birincil substratı olan anjiyotensin II üzerinde farklı etkileri olup, dolaylı olarak ACE2 üzerine de farklı etkiler gösterebilirler. ACE ve ACE2 yapısal benzerliklerine rağmen, farklı enzim aktiflenme yerlerine sahiptir. Dolayısıyla ACE inhibitörleri ACE2'yi doğrudan etkilemez ve etkileri değişken olabilir. Bu ilaçların ACE2 üzerindeki etkilerine yönelik insan çalışmaları çok kısıtlı olup, genellikle hayvan modellerinde çalışmalar yapılmıştır. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyotensin (1-7) seviyelerinde etkilenme olmadığını gösteren çalışmalar yanında, uzun süreli kullanımda anjiyotensin (1-7) seviyelerinin arttığını gösteren çalışmalar da vardır. ARB'ler ile yapılan çalışmaların bazılarında RNA ekspresyonunda artmaya bağlı ACE2 düzeylerinde artma olduğu gösterilmişken, bazı çalışmalarda hiçbir etkinin olmadığı görülmüştür. RAAS inhibitörlerinin ACE2'nin akciğerdeki spesifik ekspresyonuna etkisi üzerine ise hiç veri yoktur. Ayrıca ACE2 seviye ve aktiviteleri değişse bile, Sars-Cov-2 virüsünün bağlanması ve girişinin kolaylaşacağına dair klinik veriler de yetersizdir.

Sars-Cov-2 ACE2'yi giriş için kullanmakla birlikte, ACE2 seviyelerini de koruyucu işlevlerini yapamayacak kadar azaltır. Covid-19 hastalarında organ hasarının artmış anjiyotensin II seviyeleriyle bağlantılı olabileceği varsayılmış, ancak kanıtlanmamıştır. İnfluenza ve RSV gibi viral enfeksiyonlarda akciğer hasarından artmış anjiyotensin II seviyelerinin sorumlu olduğunu belirten çalışmalar vardır. Rekombinant ACE2 verilmesiyle diğer viral enfeksiyonlarda akciğer hasarının azaldığını gösteren preklinik çalışmalar ve insanlarda akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) anjiyotensin II seviyelerinin güvenli bir şekilde azaldığını gösteren bir faz II çalışması da mevcuttur.

ACE2 düzeylerindeki etkilenim miyokard hasarından da sorumlu olabilir ve viremilerde gizli miyokardit siktir. Covid-19 hastalık seyrinde miyokardiyal hasar belirteçleri yükselmekte, klinik kötüleşme ve ölümlerle birlikte ise hızla artmaktadır. SARS'lı hastaların otopsilerinde, kalp örneklerinin %35'inde ACE2 ekspresyonunda azalma ve viral RNA varlığı gösterilmiştir. Rekombinant ACE2'nin kardiyak hasarı engelleyebileceğine dair çalışmalar sürmektedir. Ayrıca daha önce RAAS inhibitörü tedavisi alınan, hastaneye yatırılan ya da yatırılmayan Covid-19 hastalarında Losartan'ın eşleştirilmiş çalışmaları yapılmaktadır.

Tüm bu belirsizliklerin yanında Covid-19 hastalarında RAAS inhibitörlerinin kesilmesi potansiyel bir risk de oluşturabilir. Hastalık kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha şiddetli seyretmekte, hastalarda miyokard hasarı ve kardiyomiyopati gelişmektedir. RAAS inhibitörlerinin kalp ve böbrek üzerinde koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir ve ilaçların kesilmesi yüksek riskli hastalarda dekompanseasyonu arttırabilir.

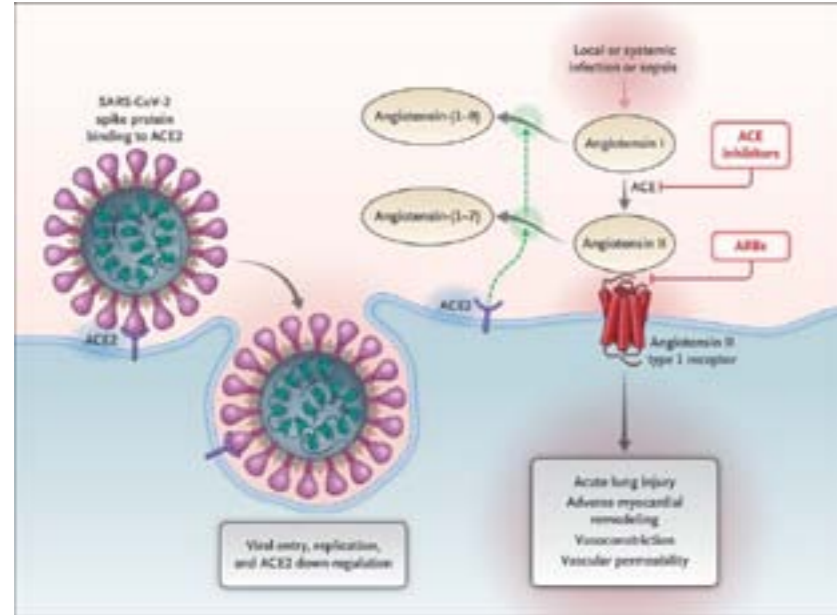
Kalp hastalarında yapılan farklı çalışmalarda RAAS inhibitörlerinin kesilmesi sonrası kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati bulgularının arttığına dair bulgular mevcuttur. Ayrıca RAAS inhibitörleri miyokard infarktüsü sonrası tedavinin temel taşıdır. Klinik olarak instabil Covid-19 hastalarında ilaçların kesilmesi erken miyokard hasarı açısından risk oluşturabilir. Hipertansiyon hastalarında ise RAAS inhibitörleri kesilse bile alternatif tedavilerin takibi ve yakın kan basıncı kontrolü zor olacaktır. Kan basıncı regülasyonunun bozulması da artmış kardiyovasküler risk demektir. Ayrıca RAAS aktivasyonundaki değişiklikler nedeniyle zaten Çin gibi ülkelerde Covid-19 hastalarının kan basıncı regülasyonları zaten zor sağlanabilmektedir.



Kronik böbrek hastalığı olan Covid-19 hastaları yüzde olarak az olsada, bu hastalarda RAAS inhibitörlerinin kesilmesine dair etkiler belirsizdir. Birçok hastada değişen derecelerde akut böbrek hasarı da gelişebilmektedir. RAAS inhibitörlerinin bu hastalarda devamına ilişkin bireyselleştirilmiş kararların verilmesi önerilmektedir.

Tüm bu kanıtların sonucunda RAAS inhibitörlerine yönelik endişe ve belirsizliklere rağmen, ek veriler elde edilene kadar Covid-19 için risk taşıyan, tanı süreci devam eden ve tanı alan stabil hastalarda bu ilaçların kullanılmasına devam edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

**Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med March 30, 2020**  
DOI: 10.1056/NEJMSr2005760 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr2005760>



Şekil 1: Sars-Cov-2 ile RAAS arasındaki etkileşim

## Koronavirüs 2019 (COVID-19) hastalığını tedavi eden ilaçları keşfederken

**Özetleyen:** Dr. Öğr. Üyesi. Bilge Yılmaz Kara (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Özet:** Klorokin, arbidol (umifenovir), remdesivir, and favipiravir gibi bir çok ilaç ile COVID-19 hastalığının tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliklerini test eden bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Bu makale SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel etkinliği olması muhtemel bazı ilaçları özetlemeyi amaçlamaktadır. COVID-19'a karşı deneysel tedavide etkili olduğu düşünülen; interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), lopinavir/ritonavir, klorokin fosfat, ribavirin ve arbidol gibi antiviral ilaçlar Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan COVID-19 Pnömonisi Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi'nde yer almıştır (Tablo). 'IFN- $\alpha$ ' SARS-CoV'nin çoğalmasını in vitro olarak engelleyen ve normalde hepatit tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antiviraldir. 'Lopinavir/ritonavir (Kaletra)' HIV-1 ile enfekte olmuş 14 günlük ve üzeri çocuklar ve erişkinlerde diğer tedavilerle birlikte kullanılan bir ilaçtır. Bu ilacın da anti-SARS-CoV etkinliği gösterdiği in vitro çalışmalarda bildirilmiştir. 'Ribavirin' geniş antiviral etkinliği olan bir nükleozid analogudur. Bir çalışmada; 111 şiddetli akut solunum sıkıntısı hastalığı (SARS) olan hastaya ribavirin monoterapisi ve 41 SARS'lı hastaya ise lopinavir/ritonavir ve ribavirin verilmiş ve kombine tedavi alan hastalarda ARDS ve ölüm riskinin daha az olduğu gösterilmiştir. 'Klorokin' potansiyel geniş spektrumlu antiviral etkinliği olduğu 2006'da keşfedilen bir sıtma ilacıdır. 'Arbidol' ise 10-30  $\mu$ M konsantrasyonda SARS-CoV-2 enfeksiyonunu inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiş bir grip ilacıdır. Yukarıdaki ilaçların yanı sıra; RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörü olan 'Favipiravir' dikkat çeken öneme sahip bir ilaçtır. İnfluenza tedavisinde kullanımının yanı sıra, flavi-, alpha-, filo-, bunya-, arena-, noro-, ve diğer RNA virüslerinin replikasyonunu inhibe eder. Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2'ye karşı da etkili olması muhtemeldir. 80 hastada yapılan bir çalışmanın ön sonucu olarak favipiravir lopinavir/ritonavirden daha güçlü antiviral etki göstermiştir. Favipiravir grubunda lopinavir/ritonavirden anlamlı derecede daha az yan etki görülmüştür. 'Remdesivir' de COVID-19'a karşı potansiyel etkinliği olan nükleozid analogudur. Hayvan deneylerinde MERSCoV ile enfekte olan farelerin akciğer dokusundaki viral yükü azalttığı, akciğer fonksiyonlarını düzelttiği ve doku hasarını azalttığı gösterilmiştir. Çin'de hali hazırda devam eden ve Nisan 2020'de sonuçlanacak olan bir çalışma yürütülmektedir. 'Darunavir' (2. jenerasyon HIV-1 proteaz inhibitörü), tip II transmembrane serin proteaz inhibitörleri ve İmatinib (BCR abl kinaz inhibitörü) de potansiyel SARS-CoV-2 etkinliği olan ilaçlardır. İndinavir, saquinavir, lopinavir, carfilzomib, ritonavir, remdesivir, atazanavir, darunavir, tipranavir, fosamprenavir, enzapatovir, presatovir, abacavir, bortezomib, elvitegravir, maribavir, raltegravir, montelukast, deoxyrhapontin, polydatin, chalcone, disulfiram, carmofur, shikonin, ebselen, tideglusib, PX-12, TDZD-8, cyclosporin A, and cinanserin de diğer potansiyel ilaçlardır. Geleneksel Çin tıbbi ilaçlarından Rhizoma Polygoni Cuspidati ve Radix Sophorae Tonkinensis de SARS CoV-2'ye karşı aktif bileşenler içerebilir ancak henüz virüse spesifik etkili ve güvenilir bir ilaç bulunmamaktadır. İleri prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discoveries & Therapeutics. 2020; 14(1):58-60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32147628>**

Tablo. COVID-19 tedavisi için Kılavuzda (versiyon 6) bulunan antiviraller

İlaç	Doz	Kullanım şekli	Tedavi süresi
IFN- $\alpha$	5 milyon Ünite/günde 2 kez	nebulizasyon	10 günden uzun olamamalıdır
Lopinavir/ritonavir	200 mg / 50 mg / kapsül, her seferinde 2 kapsül, günde 2 kez	oral	10 günden uzun olamamalıdır
Ribavirin	Her seferinde 500 mg, günde 2 ila 3 kez IFN- $\alpha$ veya lopinavir / ritonavir ile birlikte	intravenöz infüzyon	10 günden uzun olamamalıdır
Klorokin fosfat	Her seferinde 500 mg (klorokin için 300 mg), günde 2 kez	oral	10 günden uzun olamamalıdır
Arbidol	Her seferinde 200 mg, günde 3 kez	oral	10 günden uzun olamamalıdır

## Covid-19: Hidroksiklorokin'in enfeksiyonu ve progresyonu önlemedeki etkisini incelemek için bir öneri

**Özetleyen:** Arş. Gör. Dr. Demet Polat Yuluğ, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları A.D.

**Özet:** Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), Çin'de ve dünya çapında 40'tan fazla ülkeye yayılmıştır. Ağır COVID-19 olgularında ARDS'ye hızlı ve ciddi progresyonun nedeninin, sitokin salınım sendromu (CRS) veya "sitokin fırtınası" olarak adlandırılan, çoklu organ yetmezliğine yol açan immün hücrelerin ve sitokinlerin aşırı üretimi olduğu düşünülmektedir. Hastalığın agresif seyrini ve mortalite oranlarını azaltmada, immün yanıtı modüle etmek veya aşırı reaktif sitokin üretimini baskılamak için etkili bir yaklaşım geliştirmek acil bir ihtiyaçtır. Antiviraller: Hücre kültüründe SARS-CoV-2 replikasyonunun inhibisyonundaki etkinliği test edilen iki ilaç umut verici etki göstermiştir: Ebola virüsü enfeksiyonunun tedavisi için geliştirilen deneysel bir ilaç olan 'remdesivir (GS-5734)'; ve sıtma ve otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılan 'klorokin (CQ)'. Hayvan modellerinde, MERS ve SARS tedavisinde, Remdesivir antiviral aktivite göstermiştir ve bir grup COVID-19 hastasında tedavi etkinliğinin test edilmesi için onay verilmiştir. Vero-E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 için CQ'nun EC90 değeri 6.90 µM'dir. Randomize kontrollü çalışmalarda, CQ'nun COVID-19'un tedavisindeki etkisi test edilmiş ve ateşi düşürme, BT görüntüleme iyileşme ve hastalık progresyonunu geciktirme açısından terapötik etkiler gözlenmiştir. CQ, Çin'de COVID-19 için medikal ajan olarak resmi olarak ilan edilmiş olup yetişkinler için önerilen doz 500 mg/gündür. Hidroksiklorokin (HCQ): CQ'nunkine çok benzeyen kimyasal yapıya sahip olan HCQ, hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlardan (DMARDs) biridir. HCQ ve CQ'nun immüno-supresan değil, immünomodülatör olduğu düşünülmektedir. HCQ, hücre içi pH'ı arttırarak, antijen sunan hücrelerde (APC'ler) lizozomal aktiviteyi inhibe ederek, majör histokompatibilite kompleksi-II (MHC-II) aracılı T hücrelerine otoantijen sunumunu önlemektedir. T-hücresi aktivasyonunu, fark, ko-stimülör proteinlerin (örn: CD4-T hücreleri üzerinde CD154) ekspresyonunu ve T hücreleri ve B hücreleri (örn: IL-1, IL-6 ve TNF) tarafından sitokin üretimini azaltmaktadır. Toll-like reseptör (TLR) sinyali bastırılmasının sağlanmasının yanı sıra HCQ'nin sitoplazmada sitozolik DNA ile siklik GMP-AMP (cGAMP) sentaz (cGAS) arasındaki etkileşime de müdahale ettiği belirtilmiştir. Hem TLR sinyali hem de İnterferon genlerinin (STING yolu) cGAS stimülasyonu HCQ tarafından engellenerek proenflamatuar sinyal aktivasyonu ve tip I interferonlar, IL-1 ve TNF gibi sitokinlerin üretimi zayıflatılmaktadır. Bu mekanizmalar, HCQ'nun, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile tetiklenen CRS'yi baskılayabileceği hipotezini güçlendirmektedir. Bu yolla hafif hastalığın, ağır hastalığa ilerlemesinin azaltılabileceği düşünülmektedir. HCQ ve CQ, immün modülasyon rolüne ek olarak, koronavirüsler tarafından hücre girişi için gerekli iki önemli adım olan reseptör bağlanması ve membran füzyonunu inhibe etmektedir. CQ'nun, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) (SARS-CoV'nin hücresele reseptörü) glikolizasyonuna müdahale ederek ve konak hücre ile virüs füzyonunu bloke ederek, enfeksiyon öncesi ve sonrasında antiviral bir etki gösterdiği gösterilmiştir. ACE2'nin terminal glikolizasyonunun bozulması, konakçı hücrelerdeki ACE2 ile SARS-CoV spike proteini arasındaki bağlanmanın etkinliğini azaltabildiği, böylece, virüsün hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanmasının engellendiği ve sonuç olarak enfeksiyonun önleniği belirtilmiştir. Virüs, hücresele giriş mekanizması olarak endozomları kullanmaktadır. CQ endozomların pH'ını arttırarak, virüs ve endozomun füzyonunu engelleyici bir etki yapmaktadır. Enfeksiyon öncesi veya sonrası CQ ile tedavi edilen hücrelerde SARS-CoV yayılımının inhibisyonu gözlenmiştir. SARS-CoV ile mücadelede CQ'nun hem profilaktik hem de terapötik etkisi olduğu düşünülmektedir. HCQ'nun CQ'ya benzer moleküler mekanizmalar gösterdiğinden, HCQ'nun benzer şekilde etki göstermesi büyük olasılıktır. Güvenlik ve Advers olaylar: Hem HCQ hem de CQ, iyi bir güvenlik kaydına sahiptir. Diğer bir avantajı enfeksiyöz komplikasyon riskleri getirmemesidir. Gastrointestinal semptomlar en yaygın yan etkileridir. CQ'ya uzun süre maruziyette retinopati ve kardiyomiyopati gibi yan etkiler görülebilmektedir. HCQ, CQ'ne göre daha az advers reaksiyona neden olması dokularda daha az birikmesi ile açıklanabilir. Ancak sıtmanın önlenmesi ve tedavisinde CQ ile benzer seviyede etkilidir. Bu nedenle tedavide CQ yerine HCQ tercih edilmelidir. Gebelerde CQ yerine HCQ tercih edilmelidir. HCQ için maksimum tolere edilebilir doz, 750 mg CQ'ya eşdeğer bir antiviral etkiye sahip 1200 mg'dır. Sonuç olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde HCQ'nun CQ'dan daha iyi bir terapötik yaklaşım olarak önerilmektedir. Bunun nedeni: 1) HCQ'nun T hücrelerinde CD154 ekspresyonunu azaltarak, sitokin fırtınasının inhibisyonu ile COVID-19'un progresyonunu hafifletebildiği, 2) HCQ, CQ' da görüldüğünü gibi enfeksiyon öncesi ve sonrası aşamalarında benzer antiviral etki sağlayabildiği, 3) HCQ'nun yan etkisinin daha az olması, gebelerde güvenli olması, daha ucuz olmasıdır.

**Dan Zhou, Sheng-Ming Dai and Qiang Tong. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020 Mar 20. doi:10.1093/jac/dkaa114 https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114**

## Klorokin bir çinko iyonoforudur

**Özetleyen:** Uzm. Dr. Ashihan Banu ER (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Denizli Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları

**Özet:** Klorokin, anti kanser aktivitesi nedeniyle birçok klinik çalışmada test edilmiş anti malarial bir ajandır. Klorokin olumlu etkileri; kanser hücrelerini kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı hale getirebilme ve apoptozisi indükleyebilme yeteneğine bağlanmaktadır. Bu çalışmada insan over kanser hücrelerinde (A27-80) klorokin ile çinko iyonlarının etkileşimi araştırılmıştır. Klorokin floresan özellikli çinko uçlu çubukların kullanıldığı test ortamında, konsantrasyona bağımlı olarak A27-80 hücrelerinin içine çinko alınımını arttırmaktadır. Bu etki spesifik çinko uptake i için gerekli, yüksek bir afinite ile metallere bağlanan bileşik (TPEN) tarafından zayıflatılır. Bu nedenle bakır veya demir iyonlarının eklenmesinin klorokin ile indüklenen çinkonun hücre içine alınımı üzerinde etkisi olmadığı düşünülmektedir. Hücre içi çinko dağılımının floresan mikroskopik değerlendirilmesinde; serbest çinko iyonlarının ortama klorokin eklenmesinden sonra; klorokin lizozomal fonksiyonları inhibe ettiğini gösteren önceki yayınlarla uyumlu olarak ; daha çok lizozomlar içerisinde yoğunlaştığını göstermiştir. Klorokin ve çinkonun birlikteliği klorokin sitotoksitesini güçlendirmiş olup, A27-80 hücrelerinde apoptozisi indüklemiştir. Klorokin bir çinko iyonoforu olması klorokin antikanser aktivitesine katkıda bulunan bir özellik olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak; klorokin kanser hücreleri içinde lizozomlara serbest çinko iyonlarının girişini arttırmaktadır ve böylece lizozomal disfonksiyona sebep olmaktadır. Bu çalışmada klorokin etki mekanizması açıklanmıştır ve virusler üzerine de benzer şekilde çinko iyonu hareketi ile virotoksik etkisi olduğunu bizlere düşündürmektedir.

**Xue J, Moyer A, Peng B. Chloroquine is a zinc ionophore. PLoS One. 2014 Oct 1;9(10):e109180. doi: 10.1371/journal.pone.0109180. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4182877/**

## **Büyük Buluş: Klorokin fosfat, klinik çalışmalarda COVID-19 ilişkili pnömoni tedavisinde belirgin bir etki göstermiştir**

**Özetleyen:** Dr. Öğr. Üyesi. Bilge Yılmaz Kara (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Özet:** Yapılan klinik çalışmalarda; sıtma tedavisinde eskiden beri kullanılan bir ilaç olan 'klorokin fosfatın', COVID-19 ilişkili pnömonide belirgin etkinliği ve kabul edilebilir güvenilirliğinin olduğu gösterilmiştir. İlacın daha büyük popülasyonlarda kullanım önerisinin, Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan COVID-19 Pnömonisi Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberinin gelecek sayısında yer alacağı belirtilmiştir. Wuhan, Pekin, Şangay'ın da aralarında olduğu çeşitli şehirlerden 10 ayrı hastanede büyük bir hızla yürütülen 15 ayrı çalışmada klorokin ve hidrosiklorokin etkinliği ve güvenilirliği test edilmiştir. Buna göre 100'ün üzerinde hastada; klorokin fosfat, pnömoninin alevlenmesinde, görüntüleme bulgularının düzelmesinde, negatif konversiyon oluşumunda ve hastalık süresinin kısalmasında kontrol grubuna göre daha üstün bulunmuştur. Bu hastalarda şiddetli yan etki gözlenmemiştir. Çalışmalar ilacın geniş spektrumlu antiviral etkisinin virüs/hücre füzyonu için gerekli olan endozomal pH'ı arttırarak ve SARS-CoV'nin hücrel reseptörlerinin glikolizasyonunu bozarak yaptığını ortaya çıkarmıştır. İlacın antiviral ve antiinflamatuvar etkileri, COVID-19 pnömonisini tedavi etmede etkili olabileceğini düşündürmüştür. Sonuç olarak görüşler; 70 yıldır kullanılan ucuz ve güvenilir bir ilaç olan klorokin gelecekte acil klinik talep durumunda daha büyük popülasyonlarda COVID-19 ilişkili pnömoni tedavisi için tavsiye edilebileceği yönündedir.

**Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. BioScience Trends. 2020; 14(1):72-73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>**

## **COVID-19 Tedavisinde Klorokin Güvenirliliği ve Etkinliği Üzerine Sistemik bir Derleme**

**Özetleyen:** Arş. Gör. Dr. Merve Erçelik (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Düzce Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Özet:** COVID-19 uluslararası endişe verici acil bir halk sağlığı sorunudur. Olguların %15'i ciddi hastalık olarak seyretmektedir. İn-vitro çalışmalar gösteriyor ki; klorokin, malarya tedavisinde kullanılan geleneksel bir immünmodülatör ilaç olmasının yanı sıra diğer enfeksiyonlarda (SARS-ilişkili corona-MERS dahil) viral replikasyonu azaltır. Bu derleme için methodda; PUBMED ( 156 kaynak) ve EMBASE (73 kaynak) veri tabanlarındaki 1 Mart 2020'ye kadar olan çalışmalar 2 yazar tarafından incelenerek yazı oluşturulmuş. 8 makale tam metin olarak değerlendirilmiştir. Bulgular ve tartışmada vurgulanan hususlar şunlardır: 1.) Bir grup Çin'li araştırmacının SARS-COV2 ile enfekte Vero E6 hücreler üzerine yaptığı in-vitro çalışmada, akciğeri de içeren dokulardaki uygun penetrasyon sayesinde standart dozla elde edilebilen konsantrasyonun ((EC)90 of 6.90 µM) viral yükü azaltmada oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Yazarlar klorokin endozomal pH'ı arttırarak ve SARS-COV hücrel reseptörünün glikolizasyonunu etkileyerek viral enfeksiyonu bloke ettiğini bildirmektedirler. İlaven klorokin immunmodülatör etkisi nedeniyle in-vivo şartlarda antiviral etkinliğinin daha fazla olabileceği iddia edilmektedir. 2) Çin'li yazarlar tarafından oluşturulan narrative letter'da; Çin Devlet Konseyi tarafından yayınlanan bir brifingde çok merkezli klinik çalışmalarla klorokin fosfatın COVID-19 ilişkili pnömonide belirgin etkinlik ve kabul edilebilir güvenliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Bu verilerin 100'den fazla hasta içeren henüz yayınlanmayan çalışmalardan elde edildiği belirtilmiştir.3) Fransız araştırmacıların yazdığı editorial yazıda in-vitro etkinliğin altı çizilmekle beraber klorokin düşük maliyeti sayesinde tüm gelir grubundaki ülkelerde uygulanabilirliğinin faydalarına değinilmiştir. 4) Guangdong'da 20 Şubat'ta yayınlanan uzman konsensusunda in-vitro kanıtlara ve klinik deneyimlere dayanarak hafif-orta-ciddi SARS-COV pnömonisi teşhisi konulan hastalar için 10 gün 2x500 mg klorokin fosfat tablet önerilmiştir. Takipte ise rutin hemogram, elektrolit, bft, kcft yanında; Q-T uzaması açısından rutin EKG önerilmiştir. 5) Hollanda Hastalık Kontrol Merkezi; yatış gereken hastalarda klorokin tedavisi verilebileceği gibi destek tedavisi ile izlenebileceğini de ifade etmiştir. Tedavi rejimi olarak yükleme dozunun 600 mg sonrasında 12 saatte bir 300 mg olarak önermekle beraber ilacın uzun yarı ömrünü dikkate alarak olası yan etkilerini azaltmak için tedavinin 5 günde sonlandırılması önerilmektedir. 6) İtalya Bulaşıcı ve Tropikal Hastalıklar Topluluğu'nun (Lombardy Bölgesi) yayınında tüm hastalık ciddiyet gruplarında klorokin 2x500 mg ya da 200 mg hidrosiklorokin hastalık ciddiyetine göre 5 ila 20 gün aralığında verilebileceği söylenilmektedir. 7) Çalışmada Tablo-1'de görülen Çin'de yapılmaya devam edilen 23 çalışmaya da yer verilmiştir. Çalışmalar, çalışma tasarımı, hedef popülasyondaki hastalığın şiddeti, dozaj ve tedavi süresi bakımından değişkenlik göstermektedir. 8) Hayati etik konu, COVID-19 ortamında klorokin uygulamasının deneysel olup olmadığı ve bu nedenle etik araştırma onayı veya etiket dışı (yani mevcut en iyi tedavi olarak etik olarak gerekçelendirilebilir) gerektirip gerektirmediğidir. 9) Kaygılar; DSÖ tarafından yayınlanan "Yeni koronavirüs (2019-nCoV) enfeksiyonu şüphesi olduğunda şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonunun klinik yönetimi" önerileri klorokini deneysel olarak görmektedir. Klorokin etiket dışı kullanımına birkaç endişe eşlik edebilir; birincisi hasta güvenliği, ikincisi bu durumun ülkeler arasında eşitsizliğe yol açması, bir üçüncüsü ise dünyanın birçok yerinde sıtma tedavisinde önemli bir ilaç olmaya devam etmesi ve bu etiket dışı kullanımın ilaç kıtlığına neden olabileceği kaygısı olarak yazarlar tarafından belirtilmiştir.

Sonuç olarak; Klorokin kullanımını uzman görüşü ile desteklenebilse de, COVID-19'lu hastalarda bu ilacın klinik kullanımı, MEURI çerçevesine veya WHO tarafından belirtildiği gibi bir deneme olarak etik onaydan sonra uygulanmalıdır.

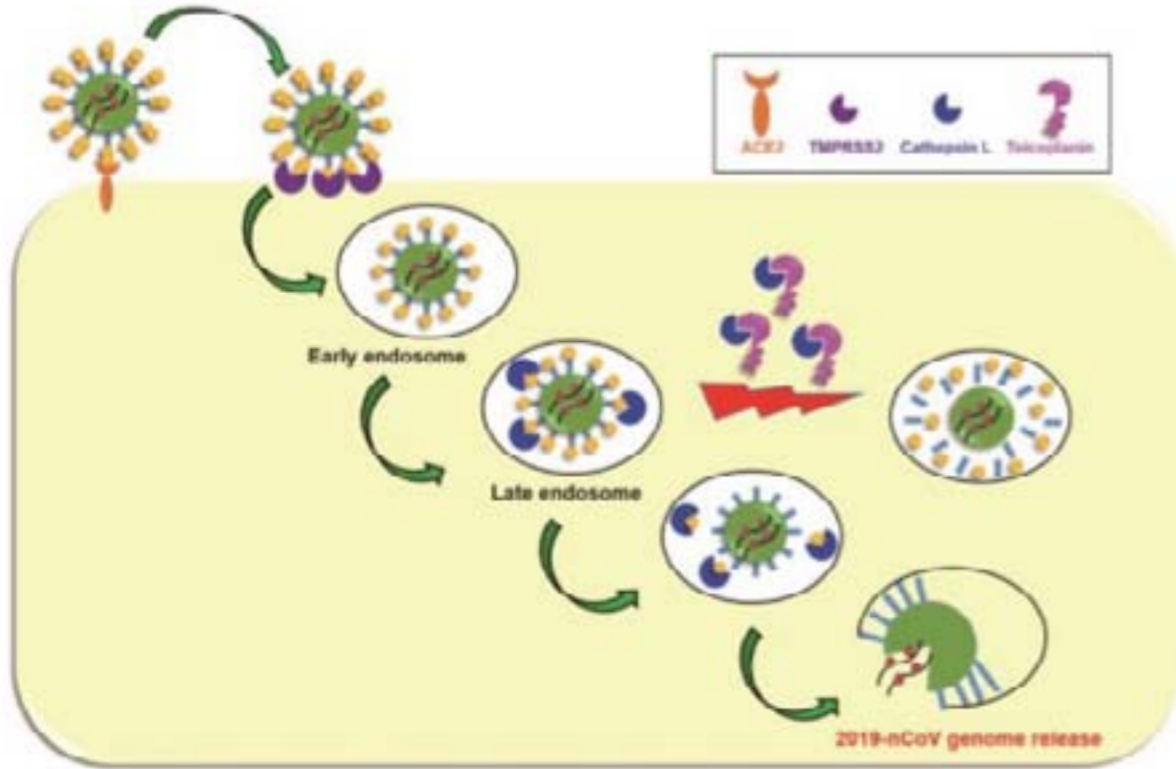
**Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 Mar 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32173110>**

## Teikoplanin 2019-nCoV'nin Hücre Girişini Kuvvetle Engellemektedir

**Özetleyen:** Uzm. Dr. Asena Aydın (TTD Erken Kariyer Görev Grubu üyesi)  
Kestel Devlet Hastanesi

**Özet:** Hücre dışında bulunan spike glikoproteinleri (S protein) virüsün hücre içine girişinde ana rolü üstlenmektedir. SARS virüsünün hücre içine girişi S proteininin reseptör ACE219 ile bağlanmasının ardından hedef hücredeki proteinaz TMPRSS2 ile olmaktadır. Sonrasında viral materyalin hareketi hücre erken endosomları, geç endosomlar ve lizozomlar ile olmaktadır. Protein S'nin aktive olup, viral ve hücre membranlarının füzyonu ile birlikte viral genomun sitoplazmaya salınmasında, Cathepsin L rol oynamaktadır. Teikoplanin, Cathepsin L üzerine etki ederek virüsün girişini engellemektedir (şekil). Bu çalışmada SARS CoV'de bilinen bu mekanizmanın 2019-nCoV'de olup olmadığı incelenmiştir. Yöntemde; çalışma için sipariş edilen (Generay Biotech company Shanghai, China) 2019-nCoV S geni içeren plazmidler HIV ile enfekte edilmiştir. Oluşan psödovirüs (HIV-luc/2019-nCoV-S) teikoplanin varlığında incelenmiştir. Teikoplaninin HIV üzerindeki olası etkisini dışlamak için VSV geni içeren HIV (HIV-luc/VSV-G) negatif kontrol grubu ve SARS CoV-S içeren psödovirüsler pozitif kontrol grubu olarak alınmıştır. Sonuçta teikoplaninin HIV-luc/2019-nCoV-S pseudovirüslerde hücre girişi inhibitörü olarak (IC50 1.66) etkili olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak; rutin olarak kullanımda olan teikoplanin, düşük toksisite ve yan etkisi, plazmada uzun yarı ömrü, diğer antibiyotiklerle kombinasyonunun güvenli olduğu bilinmektedir. Gram pozitif bakterilere karşı teikoplanin için klinik olarak tavsiye edilen doz 15mg/L ya da 8.78 uM olup genel kullanımı 400mg/gün olarak bilinmektedir. Çalışmada 2019-nCoV için IC50 inhibisyon için gerekli doz sadece 1.66 µM olup normal kullanılan dozun çok daha altında kalmaktadır. Güvenli bir ilaç olarak kullanımı olan teikoplaninin 400mg/gün bilinen dozda ya da daha düşük dozlarda tedavi ya da profilaksiste kullanılabilmesi, etkisiz olur ise düşük toksisite nedeniyle 800mg/gün, 1200mg/ gün dozlarına da çıkılabileceği belirtilmiştir. Antiviral tedavinin temelinde virüsün hücre içine girişi ve çoğalması yer aldığından dolayı olabildiğince erken evrelerde teikoplanin kullanımının önerilmesinin daha akılcı olduğu düşünülmektedir.

**Zhang J, Ma X, Yu F, et al. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.935387v1>**



Şekil. 2019-CoV hücre içine girişi ve teikoplaninin etki mekanizması

## Tıpta Ozon: Genel Bakış ve Gelecekteki Yönelimler

**Özetleyen:** Uzm. Dr. Tuba Çiftçi Küsbeci, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Yozgat Şehir Hastanesi

**Özet:** Ozon, en iyi bilindiği şekliyle dünyanın ekolojik uyumu için koruyucu rolü olan üç oksijen atomunun doğal olarak oluşan bir konfigürasyonudur. Çok fazla enerji içeren bir molekül olarak ozon, bakterisidal, virüsidal ve fungusidal aktivite gösterir. Ozonun bakterisidal etkileri için en çok atıfta bulunan açıklama, fosfolipitlerinin ve lipoproteinlerinin oksidasyonu yoluyla hücre zarı bütünlüğünün bozulmasına odaklanır. Tüm virüsler ozonun nötralizan etkisine karşı hassastır. Memelilerin aksine virüslerin oksidatif strese karşı enzimatik koruması yoktur. Ozonun kandaki antiviral etkisi kısaca 6 mekanizma ile açıklanabilir: 1) Ozonla doğrudan temas yoluyla virionların denatürasyonu: ozon, bu mekanizma yoluyla viral zarf lipitlerini, fosfolipidleri ve lipoproteinleri bozar. 2) Konakçı hücrelere bağlanmayı sağlayan viral zarf üzerindeki yapıların doğrudan değiştirilmesi: peplomer bütünlüğünde değişiklik yaparak viral bağlanmayı ve penetrasyonu engeller, konakçı hücre zarlarına bağlanmayı bozar. 3) Ozonun tam kanın serum kısmına girmesi, lipit ve protein peroksidlerin oluşumuna neden olur. Bu peroksidler, viral yükü daha da azaltır. 4) Ozon düşük dozlarda immün-uyarıcı, daha yüksek dozlarda immün-inhibitör etki gösterir. Ozon uygun dozda verildiğinde, nükleer faktör kappa B, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü a sitokin salınımını indükleyerek immünolojik etki gösterir. 5) Virionların yapı olarak sağlam kalırken patojenitelerinin modifiye edilmesini sağlar. Böylece konağın bağışıklık tepkisini artırır. 6) Antijen-antikor dinamiği: Endojen olarak, aktif nötrofillerden tekli oksijen üretilir. Bu tekli oksijen ve onun ürünleri en güçlü oksidanlardandır ve viral inaktivasyonda temel bir immünolojik ajan haline gelir. Ekzojen uygulanan ozon, bu modele dayanarak antijen-antikor dinamiklerinin etkinliğini artırabilir. Ozon tedavisinin kontrendikasyonları: akut alkol zehirlenmesi, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, herhangi bir organdan kanama, hamilelik, hipertiroidizm, trombositopeni ve ozon alerjisidir. Ozonun biyolojik etkileri üzerine yapılan çoğu araştırma, pulmoner reaksiyonlar ve toksisite üzerinde yoğunlaşmıştır. Doz aşımı pulmoner ödem ve kanama ile kendini gösterirken, uzun süreli düşük seviyeli maruziyetin etkileri ile ilgili net bir bulgu yoktur. Saf oksijen-ozon karışımlarının doğrudan intravasküler enjeksiyonu; oksijen radikallerinin temizlemesinde rol alan enzimleri (örn. Glutasyon, katalaz, süperoksit dismutaz) aktive eder, eritrositlerde glikolizi hızlandırarak 2,3 bisfosfogliserat döngüsünü uyarır. Oksihemogloblin ayrılma eğrisi kayarak dokulara oksijen salınır. Harici ozon uygulamaları endikasyonları: enfekte yaralar, iyileşmesi bozulmuş yaralar, diyabetik ve dekübit ülserleri, yanıklar, mantar lezyonları, herpes simpleks, herpes zoster, lenfödem, donma, radiodermatit ve gangren. Otohemoterapi (AHT) ve Ekstrakorporeal Ozon Tedavisi endikasyonları: akut ve kronik viral enfeksiyonlar, bazı karsinomlar, diyabet ve arterioskleroz gibi dolaşım bozuklukları gibi durumların tedavisinde uygulanmıştır. Ozon insüflasyonu: bağırsak ozonunun enflamatuvar hastalıklarda iyileşmeyi desteklediği ve patojenik organizmalar tarafından bozulan florayı geri kazandırdığı bildirilmektedir. Ozonlanmış su: diş cerrahisinde hemostazı arttırdığı, lokal oksijen tedarikini arttırdığı ve bakteri çoğalmasını engellediği için kullanılır. Ozonlanmış su, kronik bağırsak veya mesane iltihabında irrigasyonda kullanılabilir. Ozon Merhemleri: diyabetik ülserler, dekübit ülserleri ve mikozlar için kullanılabilir. Balneoterapi: ılık banyolara verilen ozonlu su, varislerde lokal dolaşımı aktive eder ve dezenfektan etkisinin uyarılmasını sağlar. Egzama, deri ülserleri ve periferik dolaşım bozukluklarının ozon balneoterapisinden fayda sağladığı bildirilmektedir. Kan Arıtma: kan ürünlerini sterilize etmek için kullanılabilir. Plazmada asılı olan viral partikülleri nötralize etmede etkili olabileceği düşünülmüştür ancak kan hücrelerinin genetik materyaline katıldığında, retrovirüsleri temizleyebileceği şüphelidir. Kanserde Ozon Tedavisi: Tümör hücrelerinde peroksid intoleransı bildirilmektedir. Yetersiz katalaz ve peroksidaz enzimlerine sahip olan bazı kanser hücrelerinin ozona maruz kaldığında, laktat miktarının azalarak metabolik inaktivasyona neden olabileceği belirtilmiştir. Kanser hücrelerinde, glutasyon sisteminin işlevselliğinin azalarak, ozonun oksidatif stresini normal hücrelere göre daha az telafi edebileceği varsayılmaktadır. Sonuç olarak; Ozonun patojenik organizmalara karşı temel bir immünolojik savunma olarak in vivo üretilmesi, tıpta klinik kullanımı için heyecan verici araştırma alanları oluşturmaktadır.

**Sunnen, Gérard V. "Ozone in medicine: overview and future directions." J Adv Med 1.3 (1988): 15974. <http://ozoneinmedicine.com/med03.pdf>**

## COVID-19'da Hidroksiklorokin-Azitromisin Tedavisine Bağlı Ventriküler Aritmi Riski

**Özetleyen:** Arş. Gör. Dr. Selin Çakmakçı (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları A.D.

**ÖZET:** İn vitro ve ön klinik araştırmalar, hidroksiklorokin (HCQ) tek başına veya azitromisin ile kombinasyon halinde (HCQ+AZM) COVID-19 tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir. Ancak klorokin (CQ), HCQ ve AZM'in QT aralığını uzatması ve aritmi riski, aritmiye bağlı ölüm riskini akla getirmiştir. Bu bağlamda unutulmaması gerekenler: 1) Bu ilaçların COVID-19 enfeksiyonunda kullanım süreleri kısadır (akut hastalık için 5 - 10 gün), 2) QT-uzatan ilaçlar artmış mortalite ile ilişkili olsa da, COVID-19 enfeksiyonunda YBU'de tedavi gören ve ayaktan tedavi edilen 70 yaşın üzerindeki hastalar gibi belirli alt grup hastalar için mutlak yararı daha büyüktür 3) Bu ilaçların COVID-19'un viral klirensini hızlandırması, potansiyel olarak halk sağlığına fayda sağlar. İlaça bağlı QT uzaması, uzun süredir ilaca bağlı torsades de pointes (TdP-potansiyel ölümcül polimorfik ventriküler taşikardi) riski için bir gösterge olsa da aslında TdP riski ile QT süresi arasında lineer bir ilişki yoktur. QTc'yi uzatan tüm ilaçlarda aritmik ölüm riski artmamaktadır ve QTc uzayan hastaların sadece küçük bir kısmında TdP görülür. CQ ve daha çağdaş türevi olan HCQ; malarya, lupus ve romatoid artrit tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Her iki ajan iKr inhibisyonu ile hafif QT uzamasına yol açabilir. Sık kullanılan bir makrolid grubu olan AZM'in, iKr inhibisyonu ile ilgili güçlü kanıtlar yoktur. Epidemiyolojik çalışmalar, 1 milyon kutuda 47 kardiyovasküler ölümün aritmik olduğunu varsaymış, son çalışmalarda bunun yüksek bir tahmin olabileceği düşünülmüştür. Kombinasyon tedavisinin güvenliğini değerlendiren veriler sınırlıdır, in vivo çalışmalarda CQ+AZM veya AZM'in sinerjik aritmik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Kadın cinsiyet, yapısal kalp hastalığı, konjenital uzun QT sendromları, elektrolit bozuklukları, karaciğer/böbrek yetmezliği, eş zamanlı kullanılan diğer QT uzatan ilaçlar gibi faktörler TdP riskini artırabilir. COVID-19 hastalarında, bazal QTc'nin uzun olması durumunda; komorbid hastalıklar da varsa potansiyel aritmi riski artar. Bu nedenle QTc taraması TdP için yüksek riskli hastayı tanımayı amaçlar. Kardiyak Bakım Ünitesi'nde yatan hastalar için ilaca bağlı QT uzamasının tahmini için Tisdale ve ark. tarafından bir risk skoru üretilmiştir (Tablo 1) . Bu skora göre QT uzaması için  $\leq 6$  düşük risk, 7-10 orta risk ve  $\geq 11$  yüksek risk olarak belirlenmiştir.

**Tablo 1. İlaçla İlişkili QTc Uzaması için Risk Puanlaması**

Risk Faktörleri	Puan
Yaş $\geq 68$	1
Kadın cinsiyet	1
Loop diüretik	1
Serum potasyum ( $K^+$ ) $\leq 3,5$ mEq /L	2
Kabul QTc $\geq 450$ ms	2
Akut MI	2
$\geq 2$ QTc uzatma ilaçları	3
Sepsis	3
Kalp yetmezliği	3
Bir adet QTc uzatan ilaç	3
Maksimum Risk Puanı	21

Hastanede yatan hastalarda önerilen protokoller: 1) Ön değerlendirme: Kritik olmayan diğer QT uzatan ajanlarını kesin ve kullanmayın. Bazal EKG, BFT, KCFT, serum K+ ve serum Mg+2 değerlendirin. Mümkünse QTc, deneyimli bir kardiyolog tarafından değerlendirilsin. Mümkünse, akut böbrek veya karaciğer yetmezliği durumunda farmakolog görüşü alın. QTc uzaması için tanımlanan risk skorlamasını yapın. 2) Değerlendirme: HCQ-AZM kullanımı için mutlak/rölatif kontrendikasyonlar: a-Bilinen konjenital uzun QT sendromu b-Bazal QTc $>500$  ms (veya QRS $>120$  ms ise  $>530-550$  ms) 3) İzlem, doz ayarlaması ve ilacın kesilmesi: İlk dozdan önce kardiyak telemetri yerleştirin. Günlük olarak serum K+ düzeylerini takip ve optimize edin. İkinci HCQ dozundan 2-3 saat sonra ve daha sonra günlük olarak EKG takibi yapın. QTc 60 ms'den fazla artar veya mutlak QTc $>500$  ms (veya QRS $>120$  ms ise  $>530-550$  ms) olursa: kullanılıyorsa AZM'i kesin ve/veya HCQ dozunu azaltın. Günlük EKG takibine devam edin. QTc 60 ms'den fazla artar veya mutlak QTc $>500$  ms (veya QRS $>120$  ms ise  $>530-550$  ms) olarak devam ederse, tedavinin risk ve yararlarını yeniden değerlendirin, bir kardiyolog ile konsülte edin ve HCQ tedavisini bırakmayı düşünün.

Ayakta izlenen hastalarda: 1) Ön değerlendirme: Kritik olmayan diğer tüm QT uzatan ajanları durdurun ve bunlardan kaçının. Bazal EKG, BFT, KCFT, serum K+ ve serum Mg+2 düzeylerini değerlendirin. Mümkün ise, QTc deneyimli bir kardiyolog tarafından değerlendirilsin. Akut böbrek veya karaciğer yetmezliği durumunda ayakta tedaviden kaçının. 2) Değerlendirme: Rölatif kontrendikasyonlar: a-Uzun QT sendromu öyküsü b. Bazal QTc $>480$  ms (veya QRS $>120$  ms ise  $>510-530$  ms) c. Tisdale risk skoru  $\geq 11$ . 3) İzlem, doz ayarlaması ve ilacın kesilmesi: Tisdale risk puanı  $\leq 6$  ve karantina veya imkan kısıtlılığı varsa başka EKG değerlendirmesi yapılmayabilir Aksi takdirde, tedavinin 3. gününde ilaç alımından 2-3 saat sonra EKG'yi tekrarlayın. QTc'de en az 30-60 ms artış veya mutlak QTc $>500$ ms (veya QRS $>120$  ms ise  $>530-550$  ms) olursa, tedaviyi bırakmayı düşünün.

Sonuç olarak, hastanede yatan hastalarda aritmi riskini belirlemek için lokal protokoller oluşturulmalıdır. Tisdale risk skoru  $\leq 6$  ile tedaviye başlanan hastalarda izlem yapılmadan kullanım düşünülebilir. Hastada yüksek riskli özellikler yoksa karantina devamı için EKG taramasından vazgeçmek makul olabilir.

**Timothy F. Simpson, Richard J. Et al. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. American College of Cardiology. 2020 Mar 29.**  
<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>

## COVID-19'un tedavisi olarak hidroklorokin ve azitromisin: Açık etiketli non-randomize klinik çalışmanın sonuçları

**Özetleyen:** Araş. Gör. Ümran Özden Sertçelik (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara

**Özet:** Bu çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında hidroklorokin (HCQ) ve azitromisin (AZM) kombinasyonunun ve tek başına HCQ tedavilerinin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya 12 yaşın üzerinde, nazofaringeal sürüntü PCR sonucu pozitif olan 36 hasta dâhil edilmiştir. Hastalar klinik prezentasyonuna göre: asemptomatik, üst solunum yolu (ÜSYE) ve alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası 6. gün PCR sonuçları, ikincil sonlanım noktası çalışma süresince virolojik klirens klinik takipler ve yan etkiler olarak belirlenmiştir. Hastaların 20'si HCQ, 16'sı kontrol grubuna dâhil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 45 ve 15'i (% 42) erkektir. Hastaların %17'si asemptomatik, %61'i ÜSYE, %22'si ASYE grubunda yer almıştır. HCQ ve kontrol grupları arasında cinsiyet, klinik prezentasyon şekli, semptom süreleri benzerdir. HCQ tedavisi alan hastalardan 6'sına (günlük elektrokardiyogram takibi ile) bakteriyel süper enfeksiyonu önlemek amacıyla AZM eklenmiştir. Üçüncü-altıncı günler arasındaki günlük PCR analizleri sonuçları HCQ tedavisinin kontrol grubuna göre; HCQ+AZM kombinasyonunun ise tek başına HCQ tedavisine göre viral yükü daha erken azalttığını göstermiştir. HCQ+AZM kombinasyonu kullanılanların % 100'ü, tek başına HCQ kullanılanların % 57'si ve kontrol grubunun % 12,5'inde altıncı gün PCR'ları negatif saptanmıştır. HCQ'in SARS-CoV-2'nin 3-6. gün nazofarinkste taşıyıcılığının azalmasına katkı sağladığı sonucu, in vitro çalışmalarda bildirilen hidroklorokin ve klorokin SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği sonuçları uyumludur. Çalışmada HCQ+AZM kombinasyonunun sinerjistik etki ettiği görülmüştür. In vitro çalışmalarda azitromisinin, Zika ve Ebola virüslerine karşı etkili olduğu, viral enfeksiyonlar esnasında gelişebilecek ciddi enfeksiyonları önlediği gösterilmiştir. Bu kombinasyon hem SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etki, hem de bakteriyel süper enfeksiyonlara koruyucu etki gösterebilmektedir. Özellikle ciddi vakalarda bu kombinasyonun etkinliği için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak iki ilacın kombinasyonu ile indüklenen ciddi QT uzaması açısından dikkatli olunmalıdır.

Gautret P. et.al "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial." . Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/pdf/main.pdf>

### ÖZETLEYENİN NOTU:

ISAC (International Society of Antimicrobial Chemotherapy) değerlendirme komitesi; Makalenin özellikle dahil etme kriterlerinin ve çalışmaya dahil edilen hastaların seçiminin net olarak belirtilmemesi nedeniyle beklenen standartları karşılamadığı görülmüştür. Aynı zamanda derginin şef editörünün değerlendirme raporuna ve hakemlerin inceleme raporlarıyla ilgili bilgilere ulaşamamıştır. ISAC yeni verileri hızlı bir şekilde literatüre kazandırmanın önemli olduğunu düşünse de bilimsel çalışmaların etik kurullara ve değerlendirme süreçlerine uygun olarak yapılması gerektiğini konusunda hem fikirdir.

Available from: <https://www.isac.world/news-and-publications/official-isac-statement>

# COVID-19 ve Sağlık Çalışanları

## Koronavirüs hastalığından korunmak için hastane sağlık çalışanlarının solunum yollarını koruma yöntemlerine ilişkin politikalar (COVID-19)

**Özetleyen:** Öğretim Görevlisi Selma Çelik (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

**Özet:** Bu davetli editöriyal yazıda, seçilmiş sağlık organizasyonunun mevcut politikaları incelenmiş ve hastane sağlık çalışanlarını COVID-19'dan korunmak için maskelerin ve respiratörlerin kullanımı konusunda ülkelerin önerileri incelenmiştir. Bu yazıda 'maske (cerrahi veya tıbbi olarak)' ve 'respiratör (N95/P2/FFP2 veya eşdeğerleri)' olarak belirtilmiştir. 1) Sağlık çalışanlarının yeni koronavirüs için maske/respiratör kullanımına yönelik politikaları (COVID-19) şu şekildedir: Sağlık çalışanlarının solunum yollarını koruması konusunda maske ve respiratör önemli rol oynamaktadır. Fakat bu ürünlerin nasıl, hangi durumlarda ve ne kadar sürede kullanıldığı konusunda uyumsuzluklar bulunmaktadır. Birçok ulular arası sağlık kuruluşu bu ürünlerin kullanımını konusunda farklı öneriler sunmaktadır. DSÖ, sağlık çalışanlarını COVID-19'dan korunmak için rutin bakım sırasında maske kullanılmasını, aerosol üretme prosedürleri sırasında respiratör kullanılmasını önermektedir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ile Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi COVID19 ise her iki durumda da respiratör kullanılmasını önermektedir. Bazı ülkeler DSÖ'nün önerilerini uygularken bazıları ise ABD ve Avrupa hastalık önleme ve kontrol merkezlerinin önerilerini uygulamaktadır. Örneğin, Avusturalya ve Kanada DSÖ'nün önerileri ile uyumluyken, İngiltere ve Çin ise ABD ve Avrupa hastalık önleme ve kontrol merkezlerinin önerileri ile uyumludur.

Tüm kuruluşlar N95 / P2 / FFP2 veya eşdeğer respiratörlerin kullanılmasını önermekle birlikte, İngiltere tüm durumlar için filtreleme yüz 3 (FFP3) respiratörü kullanılmasını ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi aerosol üretme prosedürleri sırasında FFP3 kullanılmasını önermektedir. Avustralya kılavuzları, birden fazla hastada aerosol üreten prosedürleri uygularken, elektrikli hava temizleme respiratörlerini de önermektedir. Bu çelişen politikalar sağlık çalışanları için karışıklığa neden olabilir. Çatışan kılavuz ilkeleri, bulaşıcı hastalık sağlayıcıları ile enfeksiyon önleme uzmanları arasında hangi yaklaşımların benimsenmesi gerektiği konusunda büyük ölçüde tartışmalara yol açmıştır. Tek benzerlik, tüm sağlık kuruluşları ve ülkelerin, enfeksiyonların yayılmasını önlemek için genellikle şüpheli veya enfekte COVID-19 vakaları (yani kaynak kontrolü) tarafından maskelerin kullanılmasını tavsiye etmeleridir. Ortak görüş olarak toplumun maske kullanımının fayda sağlamayacağını belirlerler. Ancak bu konuda mevcut sadece 2 randomize-kontrollü klinik çalışma olup, toplumun da maske kullanımının kaynak kontrolüne 'source control' yararlı olabileceğini destekler nitelikte sonuçlar vermesi nedeni ile bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim olduğu da vurgulanmıştır. 2) Koronavirüs (COVID-19) için ne düzeyde solunum koruması kullanılmalıdır? Maskeler başlangıçta enfeksiyonların kullanıcılarından etrafındaki diğer insanlara yayılmasını önlemek için tasarlanmıştır (kaynak kontrolü). Maske damlacık transferini önlemek için yeterli olabilirken, hava kaynaklı (airborn) enfeksiyon için bir respiratör gereklidir. Bir respiratörün, damlacıkı airborn, el-yüz/burun teması ile olacak üç bulaş şeklini de önleyebildiği belirtilmiştir. COVID-19 için iletim dinamikleri hala belirsizdir ve farmasötik kontrol önlemleri henüz mevcut değildir, bu nedenle yüksek risk alanlarında çalışan sağlık çalışanlarına N95 veya daha yüksek respiratörler sunulmalıdır. Yüksek koronavirüs bulaşma alanlarındaki (örneğin Wuhan) sağlık çalışanları tüm müdahalelerde respiratör kullanılmalıdır. Düşük riskli ülkelerdeki sağlık çalışanları ve ilk müdahale ekipleri, şüpheli veya onaylanmış bir koronavirüs vakası ile karşılaşırken de bir respiratör kullanılmalı, respiratör yoksa maske kullanılmalıdır. 3. Maskelerin uzun süreli kullanımı ve yeniden kullanımı ile ilgili politikalar nasıldır? ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, uzun süreli kullanım: "hasta karşılaşmaları arasındaki koruyucu maskeyi çıkarmadan birkaç hasta ile tekrar tekrar yakın temas karşılaşmaları için aynı N95 respiratörün takılması", Maskenin yeniden kullanımı: "hastalarla çoklu karşılaşmalar için aynı N95 respiratörü kullanma, ancak her karşılaşmadan sonra kaldırma ('takım çıkarma') uygulaması" olarak tanımlanmaktadır. Mevcut durumda, tıbbi maskelerin ve FFP respiratörlerin tek seferlik kullanımı önerilmektedir, ancak bunun her zaman uygulanabilir olmadığı belirtilmiştir. Bir pandemik salgın sırasında, maskeler ve FFP respiratörler herkes için mevcut olmayabilir. Bu nedenle ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve diğer sağlık kuruluşları; salgın hastalıklar ve diğer yüksek talep durumlarında maskelerin ve respiratörlerin uzun süre kullanılmasını ve yeniden kullanılmasını değerlendirmiştir. COVID-19 pandemisinde pekçok ülkeden maske ve respiratör kıtlığı bildirilmiştir. Ancak her iki tip maskelerinde dış yüzeylerinin kontamine olması ve enfeksiyon kaynağı olması vurgulanmıştır. Şu anda aynı maskenin veya respiratörün sürekli olarak kullanılabileceği süre ile ilgili veri eksikliği vardır ve kılavuzlardan hiçbiri buna değinmemektedir. Mevcut veriler, respiratörlerin aralıklı veya sürekli olarak yaklaşık sekiz saat boyunca kullanılabileceğini ve sekiz saatten fazla kullanıldıklarında yüz bölgesinde olumsuz etkilerinin arttığını belirtmektedir. 4. Solunum Koruma Programı: Politikalar ve yönergeler, sertifikalı respiratörlerin seçimi, eğitim ve uyum kontrolü ve testi ile muayene, bakım ve depolama içeren kapsamlı bir solunum koruma programının

uygulanmasından bahsetmelidir. Tüm kılavuzlar solunum koruyucu ekipman (ve diğer kişisel koruyucu ekipman) kullanımı için eğitimin önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak; COVID-19 gibi ortaya çıkan ciddi enfeksiyon durumlarında, 'frontline' ön saflardaki sağlık çalışanlarının mümkün oldukça uygun şekilde takılmış bir respiratör kullanılmaları öncelikle önerilmekte, respiratör olmaması halinde ise maske kullanılmaları önerilmiştir. Uzun süreli kullanım ve yeniden kullanım yüksek riskli uygulamalar olup kullanıcıya enfeksiyon bulaştırabilir ve bundan kaçınılmalıdır. Maske ve respiratör yetersizliği durumunda, uzun süreli kullanım enfeksiyon riskine karşı dengelenmeli ve kullanıcı karşılaştığı hastalar arasında maskeleri çıkarmamalıdır. Sağlık çalışanlarının iş sağlığı ve güvenliğini yüksek öncelik haline getiren karışıklığı önlemek için kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması konusunda tek tip bir politika uygulanmalıdır.

**Chughtai AA, Seale H, Islam MS, et al. Policies on the use of respiratory protection for hospital health workers to protect from coronavirus disease (COVID-19). Int J Nurs Stud. 2020 Mar 13;105:103567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203757>**

## Koronavirüs 2019 (COVID-19) Hastalığı Gelişen Sağlık Çalışanlarının Risk Faktörleri: Çin'in Wuhan şehrinde bir retrospektif kohort çalışması

**Özetleyen:** Dr. İrem Şerifoğlu (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Kırıkhan Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** 2002 SARS salgınında 1725 sağlık çalışanının enfekte olduğu, 11 Şubat 2020 verilerine göre 1716 Çinli sağlık çalışanında COVID-19 enfeksiyonu saptandığı bildirilmiştir, tanı alan ilk 15 vaka arasında da sağlık çalışanı bulunmaktadır. Bu retrospektif çalışmanın amacı COVID-19 hastalığına yakalanan sağlık çalışanlarının risk faktörlerini ve davranışlarını belirlemektir. COVID-19 salgını başladığından beri Wuhan'daki 3300 yataklı 3. Basamak hastanede 18 yaş üstü sağlık çalışanlarında (HCW) akut solunum hastalığı belirtileri sorgulanmıştır. Katılan HCW'nin tamamı klinisyen ya da hemşiredir. Akut solunum hastalığı belirtileri; öksürük, ateş, bradipne, göğüste sıkışıklık hissi, baş ağrısı, hemoptizi, ishal ve diğer akut solunum hastalığı belirtileri ile birlikte laboratuvar ve radyolojik kanıtlardır. Maruziyet riskine göre yüksek ve düşük riskli maruziyet olarak 2 gruba ayrılmışlardır. Yüksek riskli maruziyet; aerosol oluşturan tüm girişimsel medikal ve cerrahi işlemlerin yapıldığı bölümler olan göğüs hastalıkları, enfeksiyon ve cerrahi departmanlar ile yoğun bakımlar olarak tanımlanmıştır, diğer tüm alanlar düşük riskli maruziyet bölgeleri olarak belirtilmiştir. 72'si geçerli 83 anket sonucu etkinlik oranı %86.75'tir. Çalışmanın çıktısı Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan COVID-19 Pnömonisi Tanı, Tedavi ve Rehberi'ne göre SARS-CoV-2 saptanan sağlık çalışanlarıdır. Tüm vakalar PCR ile tanı almış, coronavirus nükleik asiti RT-PCR tekniği ile tespit edilmiştir. 28 Ocak 2020'de sonlandırılan çalışmada bu tarihe kadar sağlık çalışanlarının enfekte olup olmadığı kanıtlanmıştır. 72 sağlık çalışanının 33'ü yüksek riskli bölüm, 39'u genel bölümlerde çalışmış olup, yaş aralıkları 21-66 yıl, günlük çalışma süresi ortanca 8 saattir (8-10,2). Çalışma öncesi her iki gruptaki sağlık çalışanlarının bazal özellikleri karşılaştırılmıştır; cinsiyet ( $\chi^2=2.243$ ,  $P=0.134$ ), sağlık çalışanının işi ( $\chi^2=0.076$ ,  $P=0.782$ ) ve yaşı (35.24 vs 37.98,  $P=0.579$ ) benzerdir. COVID-19 saptanan 28 sağlık çalışanında rastlanan semptomlar sırasıyla; ateş (%85.71), öksürük (%60.71), bradipne (%7.14), göğüste sıkışma hissi (%7.14), baş ağrısı (%7.1), ishal (%7.14) ve hemoptizidir (%7.14).

Aile fertlerinde COVID-19 saptanması, hastada saptanması, süpheli hasta; sağlık çalışanının enfekte olması ile ilişkili olup aile fertinin 2.76 kat (95% CI = 2.02-3.77,  $P<0.01$ ), hastanın 0.36 kat (95% CI = 0.22-0.59,  $P<0.01$ ), süpheli hastanın ise 0.49 kat (95% CI = 0.27-0.89,  $P<0.05$ ) riski arttırdığı saptanmıştır. Yetersiz el yıkamanın 2.64 (95%CI = 1.04-6.71,  $P<0.05$ ), hastayla temas öncesi ve sonrası suboptimal el hijyeninin 3.10 (95%CI=1.43-6.73,  $P<0.01$ ), uygun olmayan personel koruyucu ekipman kullanımının 2.82 kat (95%CI=1.11-7.18,  $P<0.05$ ) sağlık çalışanında riski anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır. Yüksek riskli departmanda çalışma genel departmanlara göre 2.13 kat riski artırırken (crude RR=2.13, 95%CI: 1.45-3.95,  $P<0.05$ ) karıştırıcı faktörlerden cinsiyet, sağlık çalışanının işi, sağlık çalışanının cinsiyeti katmanlar arasında homojen bulunmuştur. Kümülatif enfeksiyonsuz dönem günlük çalışma saatiyle orantılı bulunmuş ve yüksek riskli bölümlerde çalışmak anlamlı saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Daha spesifik olmak gerekirse yüksek riskli maruziyetin olduğu bölümlerde günlük çalışma süresi >15 saat olduğunda tüm çalışanlar enfekte olduğu görülmektedir. Erkek cinsiyet ve yüksek riskli bölümde çalışma cinsiyetle karşılaştırıldığında 2.45 kat (RR=2.45, 95%: 1.38-3.45,  $P<0.01$ ), klinisyen ve yüksek riskli bölümde çalışma cinsiyetle karşılaştırıldığında 2 kat (RR=2.00, 95%: 1.03-2.89,  $P<0.05$ ), hasta teması sonrası yüksek riskli bölümde çalışıp el yıkamama (RR=3.07, 95%: 1.14-5.15,  $P<0.01$ ), genel bölümde çalışırken hasta teması sonrası yıkamama (RR=2.45, 95%: 1.45-4.03,  $P<0.05$ ) cinsiyet ve sağlık çalışanı olma ile karşılaştırıldığında sırasıyla 3.07 kat, 2.45 kat enfekte olma riskini bu çalışmada anlamlı arttırmış görülmektedir. Yüksek riskli bölümde çalışırken hasta teması sonrası el yıkama (RR=2.30, 95%: 1.30-3.77,  $P<0.05$ ) cinsiyet ve sağlık çalışanı olma ile karşılaştırıldığında da 2.3 kat artmış risk gösterilmiştir.

Çalışmanın küçük popülasyon, genellenememe, karıştırıcı faktörler gibi pek çok kısıtlılığı olsa da sağlık çalışanının enfekte olma riskinin arttığı göz önünde bulundurularak el hijyeni ve mesai saatlerinin uzun tutulmaması (<10 saat) vurgulanmaktadır.

**Ran L, Chen X, Wang Y, et al. Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China. Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: ciaa287. doi: 10.1093/cid/ciaa287. [Epub ahead of print]https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179890**

## COVID-19 Salgını Kapsamında Sağlık Çalışanlarında Uykusuzluk ve İlişkili Sosyal Psikolojik Faktörlerin Araştırılması

**Özetleyen:** Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyıl (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

**Özet:** Sağlık çalışanları, salgınlar esnasında; hem kendi, hem ailelerinin sağlıkları bakımından endişe duymaktadır. Virüsün bulaşma endişesi, birlikte çalışmakta olduğu sağlık personeli ve akranlarının güvenliği, yalnızlık, kendilerinden yüksek beklentiler nedeniyle bireylerde kızgınlık-öfke, anksiyete, uykusuzluk ve strese yol açabilir. Stres ve hormonal aktivite bir kısır döngü halinde uykusuzluk ile sonuçlanabilir. SARS salgını esnasında bu kısır döngü tecrübe edilmiş; krizin bitmesinden ancak iki hafta sonra çalışanların uyku döngüleri düzelebilmıştır. COVID-19 salgını esnasında enfeksiyonun mortalitesi ve salgının medyada geniş yer bulması kişisel tehlike algısını şiddetlendirmektedir. Çalışanların her gün saatlerce hava geçirmeyen koruyucu malzemeyi takmak ve çıkarmak durumunda kalmaları, artan iş yüküne ilave yük anlamına gelmektedir. Hastaneler salgın sürecince çok ciddi oranda stresli ortamlar haline gelmiştir. Materyaller, ekipman temini, temiz alan oluşturulması gibi sıkıntılar, personelin kesintisiz yüksek sıcaklık ve negatif basınçta, iki katlı koruma ve maskeler içinde çalışması stresi artırmıştır. Enfekte olmamak için yemek yiyememe, içecek alamama, iş sırasında tualete gitmeme gibi davranışlar da strese eklenmiştir. Aşırı terleme nedeniyle dehidratasyon, sistit ve deri döküntüleri oluşmuştur. İzolasyon ünitelerinde hastalarla sık temas gerekmesi hem fiziksel hem de psikolojik olarak personeli yormuş ve yüksek stres seviyeleri ve uykusuzluğa sebebiyet vermiştir. Bu çalışma WeChat üzerinden 1.563 sağlık personeline uygulanan bir anket çalışmasıdır. İnsomnia (İnsomnia Şiddet İndeksi (ISI)), depresyon (Patient Health Questionnaire 9-item depression module (PHQ-9) ve anksiyete (Generalized anxiety disorder (GAD) skalası kullanılarak) varlığı ve ilişkili faktörler analiz edilmiştir. Ankete Wuhan'daki özellikle ön safta çalışan sağlık personeli katılmıştır (frontline medical workers). Çalışmada %36,1 oranında uykusuzluk (Toplam ISI skoru  $\geq 8$ ); %50,7 oranda depresyon ((PHQ-9  $\geq 5$ ) ve %45 oranında anksiyete (GAD-7 $\geq 5$ ) tespit edilmiştir. Uykusuzluk semptomları; kadınlarda ( $p=0.003$ ), doktor ve hemşirelerde (yönetici ve diğer personellere oranla  $p<0.001$ )), hoca statüsünde olmayanlarda ( $p=0.006$ ), acil servis ve izolasyon ünitelerinde çalışanlarda ( $p<0.001$ ), Hubei eyaletinde ikamet edenlerde ( $p=0.001$ ) ve günde 5 veya daha fazla saati salgın ile ilgili haber takibiyle geçirme ( $p=0.012$ ) oranı daha sık saptanmıştır. Kendi veya yakınlarında enfeksiyon öyküsü, semptomlu hastalar ile daha sık temas öyküsü, daha az tedbir aldığı düşünün ve alınan koruma seviyesinin enfekte olmayı önlemeyeceğini düşünen, COVID-19 enfeksiyon önlemeye ilişkin daha az eğitime tabi tutulanlarda uykusuzluk oranları daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Diğer yandan, insomnia oranı arkadaşları veya meslektaşları ile birlikte yaşayanlarda; aileleri ile yaşayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. İnsomnia saptananlarda depresif ve anksiyete semptomları da daha yüksek oranda kaydedilmiştir ( $p<0.05$ ). Evlilik durumu, çalışma kurumu basamağı, şehir ya da kırsalda ikamet etmek insomnia varlığını etkilememiştir. Çok yönlü analizlerde uykusuzluk; lise ve altında eğitim düzeyi (OR=2,69,  $p=0.042$ ), izole servislerde çalışanlar (OR=1.71,  $P=0.038$ ), enfekte olma endişesi yaşayanlarda (OR=2.3,  $P<0.0001$ ), haberler ve medyada yer alan psikolojik desteğin yardımcı olmadığını düşünenlerde (OR=2.10,  $p=0.001$ ) ve etkin hastalık kontrolüne dair ciddi belirsizlik yaşayanlarda (OR=3.30,  $p=0.013$ ) bağımsız olarak daha yüksek; doktorlarda ise diğer çalışanlara göre insomnia oranı daha düşük (OR=0.44,  $p=0.007$ ) saptanmıştır. Çalışmada doktorların hemşire ve diğer çalışanlara göre daha düşük insomnia oranları; literatürle uyumludur. Hemşirelerde insomnia sıklığı; hastalarla daha uzun süre temasta olmaları, gece iş vardiyalarının daha sık ve işyüklerinin daha ağır olması ve hemşirelerde kadın oranının daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak; COVID-19 salgını esnasında sağlık çalışanlarının üçte birden fazlası uykusuzluk çekmektedir. Eğitim seviyesi, izolasyon çevresi, salgın ile ilişkili kaygılar ve meslek uykusuzluk ile ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir.

**Zhang C, Yang L, Liu S, et. al. Survey of Insomnia and Related Social Psychological Factors Among Medical Staffs Involved with the 2019 novel coronavirus disease outbreak. The Lancet Psychiatry, In Press, thelancetpsych-D-20-00163. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\_id=3542175**



# COVID-19 ve Yoğun Bakım Tedavisi

**Fiberoptik bronkoskopi eşliğinde entübe edilen COVID-19 saptanan pnömoni hastalarına preoksijenizasyonda yüksek akım nazal oksijen desteği verilmeli mi? Prospektif randomize kontrollü bir çalışma**

**Özetleyen:** Uz .Dr. Mukaddes Kılınç (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Yandal Asistanı

**Özet:** Çin'de 80 binden fazla kişinin enfekte olmasına yol açan COVID-19; 1716 sağlık çalışanında saptanmıştır ve 6 sağlık çalışanının ölümüne yol açmıştır (11 Şubat 2020). Entübasyon sırasındaki öksürme, yetersiz sedasyon, direkt laringoskopi, manuel ventilasyon doğal aerosollerin oluşumuna sebep olarak bulaş riskini arttırmaktadır. Trakeal entübasyon kaynaklı öksürüğü azaltmak, hızlı sekans ve genel anestezi ile fiberoptik bronkoskopi eşliğinde yapılan entübasyonun bulaş riskini azalttığı düşünülmektedir. Özellikle fiberoptik bronkoskopi anestezi ve hasta arası mesafeyi arttırmaktadır, bu sayede bulaş riskini azalttığı düşünülmektedir. Bu hipotezle yapılan çalışma, COVID-19'un ilk saptandığı yer olan Wuhan'da yapılmıştır. Çalışma için yoğun bakıma alınan, 18 yaş üstü, PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> 300 mmHg altı olan ve entübe edilen 60 hasta alınmıştır. Anestezist hekimler 3'er kişiden oluşan 2 gruba ayrılmış ve her gruba randomize seçilen 30'ar hasta verilmiştir. Bu hastalar genel anestezi eşliğinde entübe edilmiştir. Bir gruba entübasyon öncesi preoksijenizasyon için standart balon valf maske (15 lt/dk'dan) uygulanırken, diğer gruba ise yüksek akım nazal oksijen desteği verilmiştir. Entübasyon sırasında SpO<sub>2</sub> %90'ın altına düşen tüm hastalara, entübasyona ara verilerek balon valf maske desteği yapılmıştır. Yüksek akım nazal oksijen desteği (50 lt/dk) verilen gruba entübasyon sırasında da yüksek akım oksijen desteği uygulanmıştır. Çalışma sonucunda entübasyon sırasında ve öncesinde yüksek akım nazal oksijen desteği alan hastaların entübasyon süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (p=0.005). Ayrıca yüksek akım nazal oksijenle preoksijenize edilen hasta grubunda entübasyon sırasında saturasyon düşüklüğü (SpO<sub>2</sub> %90 altı) ve kurtarıcı balon valf maske ihtiyacı olan hasta sayısı anlamlı olarak daha az bulunmuş ve bu hastalarda entübasyon sırasında SpO<sub>2</sub> yüzdeleri diğer gruba göre daha yüksek saptanmıştır (Kurtarıcı maske uygulaması p=0.015; Entübasyon sırasında SpO<sub>2</sub> yüzde, p=0.001). 7 günlük mortalite oranları karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Entübasyon sırasında, SpO<sub>2</sub> %95'in üzerinde seyredenler için p=0.071; SpO<sub>2</sub> <%80 için p=0.164). İşlem yapan 6 anestezistin hiçbirinde COVID pozitifliği saptanmamıştır. Sonuç olarak; bu çalışmada yüksek akım nazal oksijenle preoksijenizasyon yapılan hastaların entübasyon süresinin daha kısa olduğu ve entübasyon sırasında hipoksik seyretme riskinin daha az olduğu görülmüştür. Ayrıca fiberoptik bronkoskopi eşliğinde yapılan entübasyonun standart laringoskopiye göre; yüksek akım nazal oksijenle yapılan preoksijenizasyonun ise manuel balon valf maske preoksijenizasyonuna göre daha düşük bulaş riski taşıdığı düşünülmektedir.

**Wu CN, Xia LZ, Li KH, et al. High-flow nasal-oxygenation-assisted fiberoptic tracheal intubation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia: a prospective randomised controlled trial. Br J Anaesth. 2020 Mar 19. pii: S0007-0912(20)30135-5. doi: 10.1016/j.bja.2020.02.020. [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(20\)30135-5/fulltext](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(20)30135-5/fulltext)**

## Surviving Sepsis Campaign (Sepsisten Hayatta Kalma Kampanyası): Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) tanılı kritik hastaların yönetimine ilişkin kılavuz

**Özetleyen:** Uzman Dr. Hüzeyin Arıkan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Kliniği

**Özet:** Surviving Sepsis Campaign COVID-19 Paneli 4'ü en iyi uygulama bildirimini, 9'u güçlü öneriler ve 35'i zayıf öneriler olmak üzere öneriler yayınlamıştır. 6 soru için öneri verilmemiştir. Panel önerileri şu başlıklar altında toplamıştır: 1. Enfeksiyon kontrolü (öneri 16), 2. Laboratuvar tanı ve örnekleme (öneri 7), 3. Hemodinamik destek (öneri 8-22), 4. Ventilator desteği (öneri 23-40) ve 5. COVID-19 tedavisi (öneri 41-50). Enfeksiyon kontrolü açısından kişisel koruyucu ekipmanların (KKE) önemi vurgulanmıştır. Özellikle damlacık üreten işlemlerde diğer KKE ek olarak N95/FFP2 veya eşdeğeri solunum maskeleri önerilmiştir. Bulaş riskini en aza indirmek için entübasyonun tecrübeli kişiler tarafından videolarengoskop ile yapılması önerilmiştir. Tanı açısından alt solunum yolu örneklerinin üst solunum yolu örneklerine göre daha iyi olduğu söylenmiştir. Hemodinamik destek için dengeli solüsyonlar ve konservatif strateji önerilmiştir. Vazoaktif ajanlar için septik şok yönetimine benzer önerilerde bulunmuş ve ilk ajan olarak noradrenalin önerilmiştir. Solunum desteğinde oksijenizasyon hedefi SpO<sub>2</sub> %92 - %96 olarak belirlenmiştir. Yüksek akımlı oksijen ve noninvaziv mekanik ventilasyon desteğine zayıf öneri olarak yer verilmiş ancak entübasyonun geciktirilmemesi vurgulanmıştır. Mekanik ventilasyon desteği alan ARDSli olgularda düşük tidal hacimli ventilasyon stratejileri ile plato basıncının düşük tutulması önerilmiştir. Yüksek PEEP uygulamaları ve uygun recruitmant manevraları denenmesi, pron pozisyona geçilmesi, nöromusküler bloke edici ajanların gerekli olması halinde bolus olarak uygulanması önerilirken, inhale nitrik oksit tedavisi tavsiye edilmemiştir. COVID-19 tedavisi için güçlü öneri bulunmamaktadır ve kanıt düzeyleri düşüktür. Kortikosteroid tedavisi ARDS olmayan olgularda tavsiye edilmezken ARDS gelişen olgularda önerilmiştir. Ampirik antimikrobiyal ajanların (antibiyotik ve antiviraller) başlanması ve günlük olarak de-eskalasyon için değerlendirme yapılması önerilmiştir. COVID-19 tanılı kritik hastada ateş yönetimi için parasetamol/asetaminofen önerilmiştir. Standart intravenöz immünoglobulinlerin ve iyileşmiş hasta plazmasının kullanılması tavsiye edilmemiştir. Rekombinant interferonun, klorokin/hidroksiklorokin ve tocilizumab kullanımına ilişkin öneride bulunmak için yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir. Kılavuz önerilerini içeren Şekil-2 ve Şekil-3 ekte sunulmuştur. Tüm önerilere aşağıdan ulaşabilirsiniz.

**European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine 2020. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** <https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/03/SSC-COVID19-GUIDELINES.pdf>

### KILAVUZUN ÖZET MADDELERİ

#### I. ENFEKSİYON KONTROLÜ

Öneri 1. Yoğun bakım ünitesinde COVID-19 hastalarında damlacık üreten prosedürler \* uygulayan sağlık çalışanları için, diğer kişisel koruyucu ekipmanlara ek olarak cerrahi maske / tıbbi maske yerine solunum maskesi (N95 solunum maskesi, FFP2 veya eşdeğeri) kullanmanızı öneririz. (örn. eldiven, önlük ve yüz siperi veya koruyucu gözlük gibi göz koruması) (en iyi uygulama bildirimini)

\*Yoğun bakım ünitesinde damlacık üreten prosedürler şunları içerir: endotrakeal entübasyon, bronkoskopi, açık aspirasyon, nebulize tedavinin uygulanması, entübasyondan önce manuel ventilasyon, hastanın pron pozisyona alınması, hastanın ventilatörden ayrılması, non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV), trakeostomi ve kardiyopulmoner resüsitasyon.

Öneri 2. COVID-19'lu yoğun bakım hastalarında damlacık üreten prosedürlerin negatif basınçlı odalarda yapılmasını öneriyoruz (en iyi uygulama bildirimini).

Öneri 3. Ventile edilmeyen COVID-19 hastalarına olağan bakım sağlayan sağlık çalışanları için, diğer kişisel koruyucu ekipmanlara (örn. Eldiven, önlük ve yüz siperi veya güvenlik gözlükleri gibi göz koruması) ek olarak solunum maskelerinin yerine cerrahi / tıbbi maskelerin kullanılmasını öneriyoruz. (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 4. COVID-19'lu mekanik ventilatördeki (kapalı devre) hastalarda damlacık üretmeyen prosedürler uygulayan sağlık çalışanları için, diğer kişisel koruyucu ekipmanlara (örn. Eldiven, önlük ve yüz siperi veya güvenlik gözlükleri gibi göz koruması) ek olarak solunum maskelerinin aksine cerrahi / tıbbi maskeler kullanmanızı öneririz. (zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt).

Öneri 5. COVID-19 hastalarında endotrakeal entübasyon yapan sağlık çalışanları için, eğer varsa, direkt larengoskopi yerine video larengoskop kullanmanızı öneririz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 6. Endotrakeal entübasyon gerektiren COVID-19 hastaları için, endotrakeal entübasyonun, gi-

rişim sayısını ve bulaşma riskini en aza indirmek için havayolu yönetimi konusunda en deneyimli sağlık çalışanı tarafından yapılmasını öneriyoruz (en iyi uygulama bildirimini).

### II. LABORATUVAR TANI VE ÖRNEKLEME

Öneri 7. Entübe ve mekanik ventilatördeki COVID-19 şüphesi olan yetişkinler için:

7.1. Tanısal testler için, üst solunum yolu numuneleri (nazofaringeal veya orofaringeal) yerine alt solunum yolu örnekleri almanızı öneririz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

7.2. Alt solunum örnekleri ile ilgili olarak, bronşial yıkama veya bronkoalveoler lavaj örnekleri yerine endotrakeal aspiratlar almanızı öneririz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

### III. DESTEK TEDAVİ

#### A) Hemodinamik Destek

Sıvı Tedavisi

Öneri 8. COVID-19 ve şoku olan erişkinlerde, sıvı yanıtılığını değerlendirmek için statik parametreler yerine cilt sıcaklığı, kapiller dolun zamanı ve/veya serum laktat ölçümü gibi dinamik parametreler kullanmanızı öneririz. (zayıf öneri, düşük kalite kanıt)

Öneri 9. COVID-19 ve şokta olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için, liberal bir sıvı stratejisi yerine konservatif strateji kullanmanızı öneririz (zayıf öneri, çok düşük kalite kanıt).

Öneri 10. COVID-19 ve şokta olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için kolloidler yerine kristalloidlerin kullanılmasını öneririz (güçlü öneri, orta kalite kanıt).

Öneri 11. COVID-19 ve şokta olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için, dengeli olmayan kristalloidler yerine tamponlu/dengeli kristalloidlerin kullanılmasını öneririz (zayıf öneri, orta kalite kanıt).

Öneri 12. COVID-19 ve şokta olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için, hidroksietil nişastaların kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta kalite kanıt).

Öneri 13. COVID-19 ve şokta olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için jelatin kullanılmasını önermiyoruz. (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 14. COVID-19 ve şokta olan yetişkinlerin akut resüsitasyonu için dekstran kullanılmasını önermiyoruz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt)

Öneri 15. COVID-19 ve şokta olan erişkinlerin akut resüsitasyonu için, başlangıç resüsitasyonunda rutin albümin kullanımına karşıyız (zayıf öneri, orta kalite kanıt)

Vazoaktif Ajanlar

Öneri 16. COVID-19 ve şokta olan yetişkinler için, ilk seçenek vazoaktif ajan olarak diğer ajanlar yerine norepinefrinin kullanılmasını öneriyoruz. (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 17. COVID-19 ve şokta olan yetişkinler için norepinefrin mevcut değilse, vazopressin veya epinefrinin, ilk seçenek vazoaktif ajan olarak kullanılmasını öneriyoruz. (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 18. COVID-19 ve şokta olan yetişkinler için, norepinefrin mevcutsa dopamin kullanılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kalite kanıt).

Öneri 19. COVID-19 ve şokta olan yetişkinler için, hedef ortalama arteriyel basınca (MAP) tek başına norepinefrin ile ulaşamıyorsa, norepinefrin dozunu titre etmek yerine ikinci basamak ajan olarak vazopressin eklemenizi öneriyoruz (zayıf öneri, orta kalite kanıt).

Öneri 20. COVID-19 ve şokta olan yetişkinler için, daha yüksek MAP hedeflerinden ziyade 60-65 mmHg'lik bir MAP'ı hedefleyecek şekilde vazoaktif ajan titrasyonunu öneriyoruz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt)

Öneri 21. Sıvı resüsitasyonu ve norepinefrine rağmen kardiyak disfonksiyon ve inatçı hipoperfüzyon kanıt olan COVID-19 ve şoktaki hastalar için, norepinefrin dozunu arttırmak yerine dobutamin eklenmesini öneriyoruz (zayıf öneri, çok düşük kalite kanıt).

Öneri 22. COVID-19 ve refrakter şoku olan yetişkinler için, kortikosteroid tedavisi vermemek yerine düşük doz kortikosteroid tedavisi ("shock reversal") kullanmanızı öneririz. (zayıf öneri, düşük kalite kanıt) (zayıf öneri, düşük kalite kanıt)

Not: Septik şokta tipik kortikosteroid rejimi, infüzyon veya aralıklı dozlar olarak uygulanan 200 mg/gün intravenöz hidrokortizondur.

#### B) Ventilator Desteği

Öneri 23. COVID-19 olan erişkinlerde, periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) <%92 ise oksijen desteğine başlamanızı önerirken (zayıf öneri, düşük kalite kanıt) ve SpO<sub>2</sub>

<%90 ise oksijen desteğine başlamanızı şiddetle tavsiye ediyoruz (güçlü öneri, orta kalitede kanıt).

Öneri 24. COVID-19 ve oksijen desteğinde olan akut hipoksemik solunum yetmezlikli erişkinlerde, SpO<sub>2</sub>'nin %96'dan daha yüksek tutulmamasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta kalite kanıt).

Öneri 25. COVID-19 ve konvansiyonel oksijen tedavisine rağmen akut hipoksemik solunum yetmez-

liği olan yetişkinler için konvansiyonel oksijen tedavisi yerine yüksek akımlı nazal kanül (HFNC) kullanmanızı öneriyoruz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 26. COVID-19 ve akut hipoksemik solunum yetmezliği olan erişkinlerde, NIPPV yerine HFNC kullanmanızı öneriyoruz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 27. COVID-19 ve akut hipoksemik solunum yetmezliği olan erişkinlerde, HFNC mevcut değilse ve endotrakeal entübasyon için acil bir endikasyon yoksa, NIPPV yakın izlem ve kısa aralıklarla klinik değerlendirme ile denenebilir (zayıf tavsiye, çok düşük kaliteli kanıt).

Öneri 28. NIPPV uygulamasında maske yerine helmet kullanımı ile ilgili bir öneride bulunamamaktayız. Bu bir seçenektir, ancak COVID-19'daki güvenliği veya etkinliği konusunda emin değiliz.

Öneri 29. COVID-19 olan NIPPV veya HFNC alan erişkinlerde, solunum durumunun yakından izlenmesini ve kötüleşme meydana gelirse kontrollü bir ortamda erken entübasyon öneriyoruz. (en iyi uygulama bildirim).

Öneri 30. COVID-19 ve ARDS olan mekanik ventilasyon uygulanan yetişkinlerde, daha yüksek tidal hacimler ( $V_t > 8$  mL/kg) yerine düşük tidal hacim ventilasyonu ( $V_t$  4-8 mL/kg tahmini vücut ağırlığı) kullanmanızı öneriyoruz. (güçlü öneri, orta kalitede kanıt).

Öneri 31. COVID-19 ve ARDS olan mekanik ventilasyon uygulanan yetişkinler için  $< 30$  cmH<sub>2</sub>O'luk plato basınçlarını (Pplat) hedeflemenizi öneriyoruz (güçlü öneri, orta kalite kanıt).

Öneri 32. COVID-19 ve orta ile şiddetli ARDS olan mekanik ventilasyondaki yetişkinler için, daha düşük bir PEEP stratejisi yerine daha yüksek bir PEEP stratejisi kullanmanızı öneriyoruz. (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Not: Daha yüksek bir PEEP stratejisi (yani, PEEP  $> 10$  cm H<sub>2</sub>O) kullanılıyorsa, hastalar barotravma açısından izlenmelidir.

Öneri 33. COVID-19 ve ARDS olan mekanik ventilasyondaki yetişkinler için, liberal bir sıvı stratejisi yerine konservatif bir sıvı stratejisi kullanmanızı öneririz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 34. COVID-19 ve orta ile şiddetli ARDS olan mekanik ventilasyondaki yetişkinler için, 12 -16 saat boyunca pron ventilasyon öneriyoruz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 35. COVID-19 ve orta ile şiddetli ARDS olan mekanik ventilasyondaki yetişkinler için

35.1. Koruyucu akciğer ventilasyonunu kolaylaştırmak için gerektiğinde sürekli nöromüsküler bloke edici ajan (NMBA) infüzyonu yerine NMBaların aralıklı boluslarını kullanmanızı öneriyoruz. (zayıf öneri, düşük kalite kanıt)

35.2. İnatçı ventilatör uyumsuzluğu, derin sedasyon gereksiniminin devam etmesi, prone ventilasyon veya inatçı yüksek plato basınçları olması durumunda, 48 saate kadar sürekli NMBA infüzyonu kullanmanızı öneririz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 36. COVID-19 ARDS olan mekanik ventilasyondaki erişkinlerde, inhale nitrik oksidin rutin kullanımına karşıyız (güçlü öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 37. COVID-19, ciddi ARDS de optimal ventilasyon ve diğer kurtarma stratejilerine rağmen hipoksemik olan erişkinlerde bir kurtarma tedavisi olarak inhale pulmoner vazodilatör denenmesini öneriyoruz; oksijenasyonda hızlı bir iyileşme gözlenmezse, tedavi azaltılarak kesilmelidir (zayıf öneri, çok düşük kalite kanıt).

Öneri 38. Optimimal ventilasyona rağmen COVID-19 ve hipoksemisi olan yetişkinler için recruitment manevraları kullanmanızı öneriyoruz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt)

Öneri 39. Eğer recruitment manevraları kullanılıyorsa, basamaklı (artan PEEP) recruitment manevralarını kullanmanızı öneriyoruz. (güçlü öneri, orta kalite kanıt)

Öneri 40. COVID-19 ve mekanik ventilasyondaki erişkinlerde optimal ventilasyon, kurtarma tedavileri ve pron pozisyona rağmen refrakter hipoksemi devam ediyorsa venövenöz (VV) ECMO kullanmanızı veya hastayı bir ECMO merkezine yönlendirmenizi öneriyoruz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

#### IV. COVID-19 TEDAVİ

Öneri 41. COVID-19 ve (ARDS olmadan) solunum yetmezliği olan mekanik ventilasyondaki erişkinlerde sistemik kortikosteroidlerin rutin kullanımına karşıyız (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 42. COVID-19 ve ARDS olan ventilatördeki erişkinlerde, kortikosteroid kullanmamak yerine sistemik kortikosteroid kullanmanızı öneriyoruz (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 43. COVID-19 ve solunum yetmezliği olan mekanik ventilatördeki hastalarda, antimikrobiyal kullanılmaması yerine ampirik antimikrobiyal/antibakteriyel ajan kullanılmasını öneriyoruz (Zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

**Not:** Eğer tedavi ekibi ampirik antimikrobiyalleri başlatırsa, günlük olarak deeskalasyon için değerlendirme yapmalı ve mikrobiyoloji sonuçlarına ve hastanın klinik durumuna göre tedavi süresini ve kapsam spektrumunu yeniden değerlendirmelidir.

Öneri 44. COVID-19'lu ateş gelişen kritik hastalarda, hiç tedavi vermemek yerine asetaminofen/parasetamol kullanmanızı öneriyoruz (Zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Öneri 45. COVID-19'lu kritik hastalığı olan yetişkinlerde, standart intravenöz immünoglobulinlerin

(IVIG) rutin kullanımına karşıyız (Zayıf öneri, çok düşük kaliteli kanıt).

Öneri 46. COVID-19 olan kritik hastalarda, iyileşmiş hasta plazmasının rutin kullanımına karşıyız (Zayıf öneri, çok düşük kalite kanıt).

Öneri 47. COVID-19 olan kritik hastalarda:

47.1. lopinavir/ritonavirin rutin kullanılmasını önermiyoruz. (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

47.2. COVID-19 olan kritik erişkin hastalarda diğer antiviral ajanların kullanımı hakkında bir

öneri yayınlamak için yeterli kanıt yoktur.

Öneri 48. COVID-19'lu kritik hastada rekombinant rIFN'lerin tek başına veya antivirallerle kombinasyon halinde kullanımı hakkında bir öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur.

Öneri 49. COVID-19'lu kritik hastalarda klorokin veya hidroksiklorokin kullanımı hakkında bir öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur.

Öneri 50. COVID-19'lu kritik hastalarda tocilizumab kullanımına ilişkin bir öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur.

## Ventilatör Başına Birden Fazla Hastaya İlişkin Ortak Açıklama

**Özetleyen:** Uzm. Dr. Berrin Er (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım

**Özet:** Yukarıda adı geçen kuruluşlar, klinisyenlere mekanik ventilatörlerin paylaşılmaya çalışılmaması gerektiğini bildirmektedir. Nedeni ise mevcut ekipmanla güvenli bir şekilde yapılmasının mümkün olmamasıdır. COVID-19 başlangıçlı akut respiratuar distress sendromu (ARDS) olan hastaların fizyolojisi karmaşık olup, ideal durumlarda bile, ARDS ve homojen olmayan akciğer hastalığı olan tek bir hastanın ventilasyonunun zor olduğu ve bu durumun %40-60 mortalite oranı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Burada açıklanan sorunlar göz önüne alındığında, birden fazla COVID-19 hastasını havalandırmaya çalışmanın, kohort edilen tüm hastalar için kötü sonuçlara ve yüksek mortalite oranlarına yol açabildiğini düşündürmektedir. Pandemielerde sıklıkla triaj kararları vermek gerekir ve bu durum oldukça zorlayıcıdır. Bu durumlarda tek bir ventilatörle birden fazla hastada fayda sağlamak istenirken ölüme neden olmak yerine ventilatörün en çok fayda göreceği hastada kullanılmasının daha iyi olacağı belirtilmektedir. Hastaların tek bir ventilatör etrafında konumlandırılmaya çalışılması yatak başında yer alan oksijen, aspirasyon sistemlerinden uzaklaşmaya yok açacaktır. Ayrıca hastaları birbirine yakınlaştırarak organizmaların transferine izin verilmiş olacaktır. Uzun devreler ölü boşluğu artırarak hiperkabiye neden olacaktır.

Tek ventilatörle birden fazla hastanın ventilasyonundan kaçınmanın birçok nedeni olabileceği belirtilmektedir:

- 1) Verilen hacmin akciğerde kompliyansın en yüksek olduğu segmentlere gitmesi,
- 2) Bu hastalarda takipte kritik önemi olan PEEP yönetiminin imkansız hale gelmesi,
- 3) Hastaları izlemenin ve pulmoner mekaniği ölçmenin imkansız olmasa bile zor hale gelmesi,
- 4) Alarm izleme ve yönetiminin mümkün olmaması,
- 5) Klinik düzelleme veya bozulmanın bireyselleştirilmiş yönetiminin imkansız hale gelmesi,
- 6) Kardiyak arrest durumunda, virüsü aerosolleştirmemek ve sağlık çalışanlarını maruz bırakmamak için tüm hastalarda ventilasyonun durdurulmasının gerekmesi, bu durumun diğer hastalarda da ventilasyon dinamiklerini değiştireceğinin öngörülmesi,
- 7) Eklenen devre hacmi nedeniyle test başarısız olacağından ve klinisyenin ventilatörü başarılı bir test olmadan çalıştırmasının gerekmesi,
- 8) Ventilatörde sadece tüm hastalara ait ortalama basınçlar ve hacimlerin görülebileceğinden ek harici izlem gerekmesi,
- 9) Tek bir ventilatöre bağlı tüm hastalar başlangıçta aynı klinik özelliklere sahip olsalar bile, hastaların klinikleri farklı oranlarda bozulabileceği veya düzelebileceğinden her hastaya gaz dağılımının eşit olmaması,
- 10) En ağır hasta en düşük tidal hacmi alırken, daha iyi durumdaki hastanın en yüksek tidal hacmi alması,
- 11) Tek bir hastanın pnömotoraks, endotrakeal tüp katlanması gibi nedenlerle ani bozulması durumunda diğer hastaların ventilasyon dengesinin bozulması,
- 12) Son olarak, ventilatör tek bir birey için hayat kurtarıcı olabilecekken, aynı anda birden fazla hastada kullanılmasının tüm hastalar için hayati tehdit edebilecek tedavi başarısızlığı riskini ortaya çıkarması.

Sonuç olarak; salgın döneminde giderek artan hasta sayısı ve mekanik ventilatör gereksinimi hekimleri farklı çözüm arayışlarına yönlendirmektedir. Bu dönemde yapılmaya çalışılan uygulamalardan olan tek ventilatörle aynı anda birden fazla hastanın havalandırılması ilk etapta teknik olarak mümkün gibi görünse de yukarıda sayılan nedenler, hastaların solunum mekaniklerindeki karmaşıklık, yakın izlem gereksinimi bu uygulamanın hastalarda faydadan çok zarara yol açabileceğini düşündürmektedir.

**The Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Association for Respiratory Care (AARC), American Society of Anesthesiologists (ASA), Anesthesia Patient Safety Foundation (ASPF), American Association of Critical-Care Nurses (AACN), and American College of Chest Physicians (CHEST).**

<https://www.aarc.org/wp-content/uploads/2020/03/032620-COVID-19-press-release.pdf>